

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Januar 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/007139 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/26**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007882

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2004 (15.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 32 160.8 15. Juli 2003 (15.07.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **RÖHM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LIZIO, Rosario**
[IT/DE]; Rossbergweg 7L, 64380 Rossdorf (DE). **PE-
TEREIT, Hans-Ulrich** [DE/DE]; Händelstrasse 40,
64291 Darmstadt (DE). **ROTH, Erna** [DE/DE]; Eber-
städter Kirchstrasse 5, 64297 Darmstadt (DE). **DE
ANDRES, Inés** [ES/BE]; Rue de Medaets 63, B-1150
Woluwe St. Pierre (BE). **DAMM, Michael** [DE/DE];
Dieburger Strasse 106, 63322 Rödermark (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTIPARTICLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM CONTAINING A MUCOADHESIVELY FORMULATED
PEPTIDE OR PROTEIN ACTIVE SUBSTANCES METHOD FOR PRODUCING SAID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

(54) Bezeichnung: MULTIPARTIKULÄRE ARZNEIFORM, ENTHALTEND MUCOADHÄSIV FORMULIERTE PEPTID-
ODER PROTEIN-WIRKSTOFFE, SOWIE EIN VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER ARZNEIFORM

(57) Abstract: The invention relates to an oral, multiparticle pharmaceutical dosage form containing pellets, the size of which ranges
from 50 to 2500 μ m and which essentially consist of: a) an inner matrix layer containing an active substance which is a peptide or
a protein, including the derivatives or conjugates thereof, and which is embedded in a matrix consisting of a polymer with mu-
coadhesive effect, and b) an outer film coating essentially consisting of an anionic polymer or copolymer, which can be optionally
formulated with pharmaceutically conventional adjuvants, more particularly softening agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine orale, multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Be-
reich von 50 bis 2500 μ m, die im wesentlichen aufgebaut sind aus a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein
Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesi-
ver Wirkung eingebettet ist, und b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymer
oder Copolymer, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann.

WO 2005/007139 A2

Multipartikuläre Arzneiform, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- oder Protein-Wirkstoffe, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Arzneiform

Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- und/oder Protein-Wirkstoffe, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Arzneiform.

Stand der Technik

DE 100 24 451 A1 beschreibt pharmazeutische, zur parenteralen Anwendung geeignete Darreichungsformen, die zur Aggregation neigende Peptide in gelöster oder dispergierter Form enthält. Die Peptide können dabei in verschiedenen Salzformen vorliegen. Die Darreichungsformen enthalten zusätzlich freie Säuren und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe.

WO 02/03955 beschreibt bioadhaesive, microsphaerisch formulierte Arzneiformen zur sublingualen Wirkstoffapplikation. Die Microsphaeren haben einen mittleren Durchmesser von weniger als 50 µm und enthalten den Wirkstoff, der z. B. ein Peptid sein kann, in nicht kristalliner Form in einer Micromatrix, eingebettet in ein bioadhaesives Polymer. Das bioadhaesive Polymer kann unter anderem eine Cellulose, ein Chitosan oder ein Acrylcopolymer sein.

WO 02/64148 beschreibt Formulierungen enthaltend ein Mucopolysaccharid und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Dabei wird ein Mucopolysaccharid, z. B. Heparin, zusammen mit einem Adsorptionsverstärker, z. B. einem Chitosan,

formuliert und anschließend mit einem darmsaftlöslichen Überzug ausgestattet, so daß der Wirkstoff in den mittleren oder unteren Abschnitten des Dünndarms freigesetzt werden kann. Als darmsaftlösliche Überzüge kommen z. B. anionische Acrylpolymere vom Typ EUDRAGIT® L, S, L100-55 in Betracht. Die Formulierungen können Kapseln, Tabletten und Granulate umfassen.

WO 02/43767 beschreibt orale pharmazeutische Zusammensetzungen für physiologisch aktive Peptid-Wirkstoffe, enthaltend den Wirkstoff, der an einen Zellmembran Überträger gekoppelt ist, ein den pH-Wert absenkendes Mittel und/oder einen Protease Inhibitor sowie ein säurestabiles Transport Vehikel, welches die pharmazeutische Zusammensetzung auf dem Weg durch den Magen des Patienten schützt und einen Kontakt mit den im Magen gegenwärtigen Proteasen verhindert. Bei dem Transport Vehikel kann es sich um Kapseln handeln, die mit säureresistenten Überzügen aus EUDRAGIT® L30 D-55 überzogen sind.

WO 03/007913 beschreibt orale multipartikuläre Arzneiformen, die den Wirkstoff in Form einer Vielzahl sogenannter „Patches“ enthalten. Ein „Patch“ ist ein diskusartiges Objekt aus biokompatiblen Material mit einem Durchmesser von 500 µm bis 5 mm und einer Höhe von 100 bis 1000 µm. Das Patch besteht aus zwei Schichten bzw. Seiten, einer für Wasser oder Körperflüssigkeiten nur gering permeablen Seite, z. B. aus Ethylcellulose, und einer zweiten Seite, die den Wirkstoff, z. B. ein Peptid oder Protein, enthält, der in Mischung mit mucoadhaesiven Polymeren, z. B. Chitosan, CMC, Polyacrylsäure oder Pektin, vorliegen kann. Die Patches können zu einer Tablette verpresst werden oder auch in eine Kapsel gefüllt werden, die zusätzlich mit einem darmsaftlöslichen Überzug ausgestattet wird. Die Wirkstoffpräparationen können auch zusätzlich mit sogenannten Enhancern, wie Fettsäuren, Fettalkoholen, Estern, oberflächenaktiven Substanzen und Proteaseinhibitoren kombiniert werden. Am

Wirkort, z. B. in einem bestimmten Darmabschnitt, löst sich die Kapsel auf und gibt die „Patches“ frei. Die freigesetzten „Patches“ können mit ihrer mucoadhaesiven Seite an der Darmmucosa anhaften und dort den Wirkstoff verzögert und auf die Darmmucosa gerichtet abgeben. Die zweite, nur gering permeable Seite der „Patches“ soll dem Wirkstoff einen gewissen Schutz gegenüber chemischer oder enzymatischer Inaktivierung von der Seite des Darmlumens her bieten und auch verhindern, daß der Wirkstoff nach dieser Seite hin entweicht.

Aufgabe und Lösung

Die WO 03/007913 bietet eine beachtliche und anzuerkennende Lösung zur Bereitstellung von oralen Arzneiformen, insbesondere für Wirkstoffe auf Peptid- oder Protein-Basis, die im Darmlumen freigesetzt werden und dort zur Wirkung gelangen sollen. Ein Nachteil dieser Lösung besteht unter anderem in dem aufwendigen Aufbau und der Herstellung der zweischichtigen „Patch“-Strukturen. Ungünstig erscheint insbesondere aber die Bereitstellung der Arzneiform als Kapsel mit einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen Überzug. Bei einer Größe von deutlich über 2,5 mm ergibt sich hier eine ungenügende therapeutische Reproduzierbarkeit. Die Passagezeit der Kapsel durch den Magen kann stark variieren. In jedem Fall ist mit einem verzögerten Wirkungseintritt zu rechnen. Außerdem kann sich die Kapsel schon nach einem teilweisen Auflösen des Überzugs ihrerseits schnell oder langsam auflösen. Beide Prinzipien, Überzug und Kapsel, überlagern sich hier in ungünstiger Weise, so daß mit einer insgesamt unkontrollierten Freisetzung der „Patches“ zu rechnen ist. Die Kapsel kann in einem Zustand, wo sie zumindest bereits teilweise den Darmsäften zugänglich ist, je nach aktuellem Darminhalt oder Darmperistaltik intakt bleiben oder auch mechanisch weitgehend zerstört

werden. Es kann einerseits zu einer schlagartigen Freisetzung großer Mengen an „Patches“ kommen oder andererseits auch zu einer ungewünscht verzögerten Freisetzung, je nach Zerfall oder mechanischer Belastung des zunächst überzogenen Kapselgebildes. Eine insgesamt besser zu kontrollierende Wirkstoffabgabe wäre daher wünschenswert.

Es wurde als eine der Aufgaben der Erfindung gesehen, eine Arzneiform bereitzustellen, die sich zur gezielten und effektiven Freisetzung von Protein- oder Peptidwirkstoffen eignet. Die Arzneiform soll eine hohe Dosiersicherheit bieten und sich nach schneller Magenpassage gut im Darmlumen verteilen. Der enthaltene Protein- oder Peptidwirkstoff soll dabei weitgehend gegenüber physikalischer, chemischer oder proteolytischer Inaktivierung geschützt sein und am definierten Wirkort so freizusetzen sein, daß ein hoher Anteil des Wirkstoffs von Körper aufgenommen werden kann. Der Freisetzungsort soll je nach therapeutischem Ziel variabel und zuverlässig einstellbar sein.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine

Orale multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Bereich von 50 bis 2500 μm , die aufgebaut sind aus

- a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,
- b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,

dadurch gekennzeichnet, daß

die multipartikuläre Arzneiform so formuliert ist, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden, der äußere Überzug durch die Wahl des anionischen Polymeren oder Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt ist, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0 im Darm innerhalb 15 bis 60 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige, mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann, wobei das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung so gewählt ist, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug auflösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa·s und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweist

und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine orale multipartikuläre Arzneiform, insbesondere in Form einer Tablette, Minitablette, in Kapseln verfüllter Pellets, Sachets oder Trockensäfte, enthaltend Pellets mit einer mittleren Größe, bzw. mittlerem Durchmesser im Bereich von 50 bis 2500, bevorzugt von 100 bis 1000 μm , die aufgebaut sind aus

- a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist einschließlich deren Derivate oder Konjugate und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional bzw. in der Regel weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,
- b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,

Die multipartikuläre Arzneiform ist so formuliert, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.

Der äußere Überzug ist durch die Wahl des anionischen Polymeren bzw. Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0, bevorzugt von 5,5 bis 7,8, besonders bevorzugt 5,8 bis 7,5 im Darm innerhalb 15 bis 60,

bevorzugt von 20 bis 40 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige, mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann.

Das Polymere bzw. Copolymere mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewählt, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000, bevorzugt 150 bis 600 mPa's und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750, bevorzugt 10 bis 250, besonders bevorzugt 10 bis 160 % in 15 min aufweist und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40, insbesondere 0,001 bis 15 oder 0,05 bis 5 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

Die innere Matrix Schicht

Die innere Matrix-Schicht fungiert als Wirkstoffträger. Weiterhin hat die innere Matrix-Schicht die Funktion, den Wirkstoff mittels des enthaltenen mucoadhaesiven Polymeren an die Darmmucosa zu binden, so daß dieser von dort aus in den Organismus gelangen kann. Die innere Matrix Schicht hat weiterhin die Funktion den Wirkstoff vor physikalischer, chemischer oder enzymatischer Inaktivierung zu schützen.

Wirkstoffe/Wirkstoffformulierungen

Die Matrix-Schicht enthält einen Wirkstoff der ein Protein oder Peptid einschließlich deren Derivate oder Konjugate mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 300 bis 1.000.000 (Dalton) sein kann. Unter Derivaten sind chemische oder biochemische Modifikationen der Primär- oder

Sekundärstruktur zu verstehen. Beispiele sind aus Naturquellen stammende oder komplett synthetische Proteine oder Peptide, die nicht natürliche Aminosäurereste aufweisen. Konjugate sind kovalente Verknüpfungen von Proteinen oder Peptiden mit nicht peptidischen Verbindungen, z. B. mit Polyethylenglykol gekoppelte Proteine oder Peptide.

Wirkstoffe

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Wirkstoffe sind insbesondere dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die Peptid- und Protein-Wirkstoffe können als freie Säuren oder Basen eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch Basen oder Säuren, verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle oder Amine sowie beispielsweise Acetat, Adipat, Ascorbat, Alginat, Benzoat, Benzoolsulfonat, Bromid, Carbonat, Carboxymethylcellulose (freie Säure), Citrat, Chlorid, Dibutylphosphat, Dihydrogencitrat, Dioctylphosphat, Dihexadecylphosphat, Fumarat, Gluconat, Glucuronat, Glutamat, Hydrogencarbonat, Hydrogentartrat, Hydrochlorid, Hydrogencitrat, Jodid, Lactat, alpha-Liponat, Malat, Maleat, Malonat, Pamoat, Palmitat, Phosphat, Salicylat, Stearat, Succinat, sulphat, Tartrat, Tannate, Oleat, Octylphosphat eingesetzt werden.

Der Wirkstoffanteil der Matrixschicht beträgt maximal 40, insbesondere 0,001 bis 15 oder 0,05 bis 5 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung.

In Abhängigkeit der physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs, wie z. B. Partitionskoeffizient Wasser in Öl oder isoelektrischer Punkt etc., kann die Matrix-Schicht zusätzlich eine C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₀- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer und/oder einen Efflux-Pumpen-Inhibitor, z. B. Ketokonazol oder Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15), enthalten.

Der Wirkstoff kann ein Protein bzw. ein Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von kleiner 3.000 Da sein. Beispiele für solche Peptide sind insbesondere Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Cetrorelix,

Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthhormone-Secretagogue, Micafungin, Nafarelin, Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Orntide, Oxytocin, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Thyrotropin, Vasopressin.

In diesem Fall ist es bevorzugt daß die Matrix-Schicht zusätzlich eine C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-, bevorzugt C₈-, C₁₀- oder C₁₂- bis C₂₀-, gegebenenfalls bis C₃₀ Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Efflux-Pumpen-Inhibitor enthält. Der Zusatz hat den Vorteil, daß dadurch die Löslichkeit, Stabilität und Aufnahme des Wirkstoffs verbessert werden kann.

Geeignet sind beispielsweise Ester von Fettsäuren wie Glycerintrimyristat, Glycerinmonostearat, Glycerintristearat, Glycerintripalmitat, Glycerylbehensäureester und Fettsäureamide, aliphatische langkettige Carbonsäuren wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Laurylalkohol, , Cetylalkohol, sowie Wachse wie Kanaubawachs, Bienenwachs sowie Phospholipide wie Eilecithin, Sojalecithin, und Vitamine wie Vitamin E.

Der Wirkstoff kann ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 Da sein. Beispiele für solche Proteine oder Peptide sind insbesondere Calcitonin, Corticotropin, Endorphine, Epithelial growth factor, Glucagon, Insulin, Novolin, Parathyroid hormon, Relaxin, Pro-Somatostatin, Salmon Secretin.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 ist, enthält die Matrix-Schicht bevorzugt eine C_6 - bis C_{20} -, bevorzugt C_8 -, C_{10} - oder C_{12} - bis C_{20} -, gegebenenfalls bis C_{30} Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C_6 - bis C_{20} -, bevorzugt C_8 -, C_{10} - oder C_{12} - bis C_{20} -, gegebenenfalls bis C_{30} Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor.

Protein- oder Peptid-Wirkstoffe mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 sind oftmals besonders empfindlich gegenüber enzymatischem Abbau durch Proteasen, so daß neben der Stabilisierung des Wirkstoffs an sich der Zusatz von Proteaseinhibitoren von besonderem Vorteil ist.

Pharmazeutisch geeignete Proteaseinhibitoren sind beispielsweise Antipain, Aprotinin, Bacitracin, Benzamidin, Bestatin, Captopril, Chymostatin, Chicken ovoidinhibitor, EDTA- Na_2 , Chitosan-EDTA-conjugates, Na-glycocholate, Leupeptin, Pepstatin, Soybean trypsin inhibitors, Thiorphan, Tos-Lys-Chloromethylketon, Potato carboxypeptidase inhibitor.

Der Wirkstoff kann ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 sein. Beispiele für solche Proteine oder Peptide sind insbesondere Interferone (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Somatotropin, Erythropoietin, Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), Relaxin, Endorphin, Dornase alpha, Folikel stimulierendes Hormon (FSH), Human chorion gonadotropin (HCG), Human Growth Hormone Release factor (hGRF), Luteinisierendes Hormon (LH) oder Epidermal Growth Factor.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 Da ist, enthält die Matrix-Schicht bevorzugt zusätzlich eine C_6 - bis C_{20} -, bevorzugt C_8 -, C_{10} - oder C_{12} - bis C_{20} -, gegebenenfalls bis C_{30} Carbon- bzw. Fettsäure und/oder einen C_6 - bis C_{20} -, bevorzugt C_8 -, C_{10} - oder C_{12} - bis C_{20} -, gegebenenfalls bis C_{30} -Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer.

Der Zusatz eines Penetrationsförderers ist vorteilhaft, da die Aufnahme des Wirkstoffs mit vergleichsweise hohem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 dadurch begünstigt wird.

Geeignete Penetrationsförderer sind insbesondere Weichmacher wie beispielsweise Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Diethylsebacat, Dibutylsebacat, Polymere wie Carbomer, Chitosan, Chitosan-Cystein, Natrium-Carboxymethylcellulose, N-Trimethyliertes Chitosan, Polycarbophil-Cysteine, langkettige Fettsäuren, ihre Ester (beispielsweise Mono und Diglyceride) und ihre Salze wie Laurinsäure, Laurinsulfonsäure, Palmitinsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Ölsäure, Acylcarnitine, Chelatbildner wie EDTA, Salicylate, Cyclodextrine, Polyacrylsäuren, Gallensäuren wie Cholsäure, Cholyltaurin, Cholylsarcosin, Chenodeoxycholsäure und ihre Salze wie Na-Cholat, Na-Glykocholat, Na-Taurocholat, Na-Taurodihydrofusidat, Na-Glykodihydrofusidat, Tenside und Emulgatoren wie insbesondere Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) (Solutol HS15), Polysorbat 80 (Tween 80), Polyoxyethyliertes Kastoröl (Cremophor EL), Polyoxyethylene-polyoxypropylene glycol (Pluronic® F68), das Toxin Zonula Occludens Toxin (ZOT) sowie Vitamine wie Vitamin E (Tocopherol) oder Vitamin B12.

Wenn der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem hohen Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 ist, enthält die Matrix-Schicht zusätzlich bevorzugt einen Effluxpumpen-Inhibitor wie insbesondere Ketokonazol oder Polyethylen-660-12-Hydroxy-Stearat (Solutol HS15).

Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung

Die Matrix-Schicht enthält weiterhin Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung, Geeignete Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung sind insbesondere ein Chitosan (Chitosan und Derivate, Chitosane), (Meth)acrylatcopolymere, bestehend aus 20 – 45 Gew.-% Methylmethacrylat und 55 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure, Cellulosen, insbesondere Methylcellulosen, wie Na-Carboxymethylcellulose (z. B. Blanose® oder Methocel®).

Das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewählt, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, eine Wasseraufnahme von 10 bis 750, bevorzugt 10 bis 250, besonders bevorzugt 10 bis 160 % in 15 min aufweist.

Messung der mucoadhäsiven Eigenschaften

Eine geeignete Messmethode zur Charakterisierung mucoadhäsiver Eigenschaften ist in Hassan und Gallo (1990) enthalten (s. Hassan E.E. und Gallo J.M. „A Simple Rheological Method for the in Vitro Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength“ *Pharma Res.* 7 (5), 491 (1990)). Die Methode beruht auf der Annahme, daß die Viskosität (η , dynamische Viskosität bzw. Viskositätskoeffizient) einer Mischung von Polymeren mit Mucin

verschieden ist, von der Summe der Viskositäten der Einzelkomponenten. Es gilt der Zusammenhang

$\eta_{\text{Mischung Polymer mit Mucin}} = \eta_{\text{Mucin}} + \eta_{\text{Polymer}} + \eta_b$, wobei η_b für die Differenz steht. Je höher η_b , desto höher sind die mucoadhaesiven Eigenschaften. Die einzelnen Komponenten werden zunächst mit einem Rotationsviscosimeter auf ihre Viskosität hin vermessen. Eingesetzt werden eine 0,5 %-ige (w/w) wässrige Lösung des mucoadhaesiven Polymeren und eine 15 %-ige Lösung von Mucin aus Schweinemagen. Zur Bestimmung der mucoadhaesiven Eigenschaften η_b werden Mucin und Polymer allein und in ihrer Mischung in den angegebenen Konzentrationen gemessen.

Das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ist so gewänit, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$, bevorzugt $\pm 0,3$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung gemessen als Viskosität η_b von 150 bis 1000, bevorzugt 150 bis 600, mPa·s aufweist.

Hydratisierung und Wasseraufnahme

Die Hydratisierung von Polymeren beruht auf der Affinität des Polymers Wasser aufzunehmen. Polymere schwellen durch diese Wasseraufnahme an. Dies liegt an einem Ungleichgewicht zwischen dem chemischen Potential des Wassers im Polymer und dem Wasser im umgebenden Medium. Das Wasser wird aufgrund des osmotischen Druckes des Polymers solange aufgenommen bis sich ein Gleichgewicht zwischen innerer und äußerer Phase eingestellt hat. Das Polymer ist dann zu 100% hydratisiert. Für Polymere mit niedrigem mittleren Molekulargewicht liegt dann eine Lösung vor. Für Polymere mit höherem Molekulargewicht oder vernetzten Polymeren entsteht ein Gel. Die Wasseraufnahme bis zur Gleichgewichtseinstellung kann z. B. bis zum 10

fachen des eigenen Gewichtes betragen entsprechend 1000% des Polymergewichtes.

Messung der prozentualen Wasseraufnahme

Die Messung der prozentualen Wasseraufnahme ist dem Fachmann geläufig. Eine geeignete Methode ist z. B. im Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie/Rudolf Voigt, Basel: Verlag Chemie, 5. völlig überarbeitete Auflage, 1984, S. 151, 7.7.6 unter „Aufsugvermögen“ beschrieben. Die Methode bedient sich der sogenannten Enslin-Apparatur, bei der eine Glasfilternutsche über einen Schlauch mit einer graduierte Pipette verbunden ist. Die Pipette ist genau horizontal so montiert, daß sie auf gleicher Höhe mit der Glasfritte liegt. Eine Wasseraufnahme von 100 % wird im vorliegenden Fall als eine Wasseraufnahme von 1 ml Wasser pro 1 g Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in 15 min definiert.

Durch die vergleichsweise schnelle Wasseraufnahme bzw. Hydratisierung und den hohen Hydratisierungsgrad wird zu dem Zeitpunkt, ab dem sich der äußere Überzug aufzulösen beginnt, ein rascher Schutz des Wirkstoffs und eine unmittelbare Bindung an die Darmmucosa gewährleistet. Die Bindung des Wirkstoffs in der mucoadhaesiven Matrix soll nur gering sein, so daß dieser unmittelbar von der Darmmucosa in den Organismus übergehen kann.

Steuerung des Matrix-pH-Wertes

Die mucoadhaesive Wirkung ist bei vielen mucoadhaesiven Polymeren pH-abhängig. Der pH-Wert in der Matrix kann gezielt durch den Zusatz einer Säure, einer Base oder eines Puffersystems gesteuert werden. Die innere Matrix kann beispielsweise als Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan enthalten, das zusammen mit einem Acetat-Puffersystem eingesetzt wird. Der

Acetat/Na-Acetat-Puffer, z. B. auf pH 5,0 bis 5,5 eingestellt, kann sich als Zusatzstoff in der Matrix befinden oder auf einem Kern auf dem die Matrix aufgetragen wird aufgebracht. Auf diese Weise kann Chitosan auch in Kombination mit verfilmten Überzügen eingesetzt werden, die sich bei höheren pH-Werten, z. B. pH 6,0 bis 8,0, aufzulösen beginnen. Trotz des hohen Umgebungs-pH-Wertes, bleibt der niedrige pH-Wert in der Mikroumgebung der Matrix erhalten. Man kann so die mucoadhaesiven Eigenschaften des Polymers in einem pH-Bereich nutzen, in dem es ansonsten nicht oder nicht in diesem Maße mucoadhaesiv wirken würde. Dies hat den Vorteil, daß man einen gewissen Schutz gegenüber Proteasen erzielen kann, deren pH-Optimum in höheren pH-Bereichen liegt. Das gleiche Prinzip kann auch in umgekehrter Weise angewendet werden, indem man den pH-Wert der Matrix mittels des Zusatzes einer Base erhöht und mit einem verfilmten Überzug kombiniert, der sich bei niedrigeren pH-Werten auflöst.

Beispiele zur Auswahl geeigneter mucoadhaesiver Polymere

Die Auswahl geeigneter mucoadhaesiver Polymere basiert auf ihren mucoadhaesiven Eigenschaften und ihrer Wasseraufnahmefähigkeit. Die Polymere sollen im jeweiligen pH-Bereich eine mucoadhaesive Wirkung von mindestens $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa·s und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweisen. Die folgende Tabelle gibt eine beispielhafte Auflistung.

Chitosan ist z. B. geeignet für die Anwendung in einem Umgebungs-pH-Bereich von pH 5,5 (Duodenum) oder bei einem anderen Umgebungs-pH-Bereich (Ileum oder Colon), sofern der Matrix-pH-Bereich, z. B. mit Hilfe eines Puffersystems, auf den Bereich um pH 5,5 eingestellt wurde.

Das in der Tabelle aufgelistete (Meth)acrylatcopolymer ist besser für einen pH-Bereich von pH 7,2 als für einen pH-Bereich um pH 5,5 geeignet.

Na-Alginat ist für den pH-Bereich um pH 5,5 geeignet, jedoch nicht für pH 7,2.

Na-Carboxymethylcellulose und vernetzte Polyacrylsäure sind über einen weiten pH-Bereich von 5,5 bis 7,2 geeignet.

| Mucoadhesives Polymer | Mucoadhaesive Wirkung η_b [mPas] bei pH 5,5 | Mucoadhaesive Wirkung η_b [mPas] bei pH 7,2 | H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 5,5 | H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 6,0 | H ₂ O-Aufnahme [% in 15 min] bei pH 7,2 |
|----------------------------|--|--|--|--|--|
| Chitosan | 220 | 0 | 140 | 320 | 320 |
| (Meth)acrylatcopolymer * | 150 | 480 | 170 | 50 | 125 |
| Na-Alginal | 580 | 0 | 40 | 50 | 50 |
| Na-Carboxymethyl-cellulose | 300 | 250 | 55 | 50 | 50 |
| Polyacrylsäure vernetzt | 350 | 340 | 50 | 25 | 25 |

*= (Meth)acrylatcopolymer aus 30 Gew.-% Methylmethacrylat und 70 Gew.-% Methacrylsäure

Der äußere Überzug aus anionischen (Meth)acrylatcopolymeren

Der äußere Überzug aus anionischen Polymeren oder Copolymeren dient als magensaftresistenter Überzug zum Schutz der inneren Matrixschicht vor den Magensäften. Weiterhin fungiert der äußere Überzug zum Schutz des Wirkstoffs vor proteolytischen Enzymen bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich der Überzug einen Darmabschnitt (Duodenum, Jejunum, Ileum oder Colon) erreicht, an dem er sich auflösen beginnt. Der äußere Überzug dient dabei insbesondere dem sogenannten „gastrointestinalen Targeting“, d. h. der gezielten Freisetzung der inneren Matrixschicht, an den durch ihren dort herrschenden pH-Wert bestimmten Darmabschnitten. Damit es nicht zu einer Behinderung der Abgabe der inneren Matrix-Schicht kommt, soll das (Meth)acrylatcopolymer des äußeren Überzugs möglichst keine oder nur geringe Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff oder dem mucoadhaesiven Polymeren der inneren Matrixschicht aufweisen.

Geeignete anionische Polymere bzw. Copolymere sind Celluloseglycolat (Duodcell®), Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimeliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP,

HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF), Polyvinylacetatphtalat (PVAP, Sureteric®), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc, Kollidon® VA64), Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat® VAC) und oder Shellack. Die genannten Polymere bzw. Copolymere lassen sich vielfach in durchaus befriedigender Weise so formulieren, daß eine pH-spezifische Auflösung erreicht werden kann.

Besonders bevorzugt besteht der äußere verfilmte Überzug im wesentlichen aus (Meth)acrylat-Copolymeren mit einem Gehalt an Monomeren mit anionischen Gruppen von 5 bis 60 Gew.-%, die optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein können. Gegenüber den eingangs genannten Polymeren bieten die genannten anionischen (Meth)acrylatcopolymere im Rahmen der Erfindung die Möglichkeit in vielen Fällen eine noch genauere und reproduzierbarere pH-spezifische Einstellung des Auflöse-pH-wertes einzustellen. Auch die Handhabung und Applikation wird in der Regel als weniger aufwendig angesehen.

Das (Meth)acrylat-Copolymere für den äußeren Überzug besteht bevorzugt zu 40 bis 95, bevorzugt zu 45 bis 90, insbesondere zu 30 bis 60 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 5 bis 60, bevorzugt 8 bis 40, insbesondere 20 bis 35 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 6,0 bis 6,5 (Jejunum).

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 5,5 bis 6,0 (Duodenum)

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S). Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 6,5 bis 7,0 (Jejunum bzw. Ileum)

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure.

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist besonders geeignet zur Auflösung in pH-Bereichen um pH 7,0 bis 7,8 (Ileum bzw. Colon)

Weiterhin geeignet ist ein Copolymer, welches sich aus

- 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,
- 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und
- 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und/oder gegebenenfalls
- 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbarer Monomeren

zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist wegen seiner guten Reißdehungeigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

Weiterhin geeignet sind Copolymere aus

- 20 bis 33 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,
- 5 bis 30 Gew.-% Methylacrylat und
- 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und
- größer 10 bis 30 Gew.-% Butylmethacrylat und
- gegebenenfalls

0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbarer Monomeren,
wobei sich die Anteile der Monomeren zu 100 Gew.-% addieren,

zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers (glass transition temperature) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3 (midpoint temperature T_{mg}), 55 bis 70 °C beträgt. Copolymere dieses Typs sind wegen seiner guten mechanischen Eigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

Das oben genannte Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 33, bevorzugt 25 bis 32, besonders bevorzugt 28 bis 31 Gew.-%
Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

5 bis 30, bevorzugt 10 bis 28, besonders bevorzugt 15 bis 25 Gew.-%
Methylacrylat,

20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35, besonders bevorzugt 18 bis 22 Gew.-%
Ethylacrylat, sowie

größer 10 bis 30, bevorzugt 15 bis 25, besonders bevorzugt 18 bis 22 Gew.-%
Butylmethacrylat

zusammen, wobei die Monomerzusammensetzung so gewählt wird, daß die Glasstemperatur des Copolymers 55 bis 70 °C, bevorzugt 59 bis 66, besonders bevorzugt 60 bis 65 °C beträgt.

Zur Einstellung spezieller Freisetzungsprofile bzw. Freisetzungsorte können auch Mischungen der genannten Copolymere zum Einsatz kommen.

Unter Glasstemperatur wird hier insbesondere die midpoint temperature T_{mg} nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, verstanden. Die Messung erfolgt ohne Weichmacherzusatz, bei Restmonomergehalten (REMO) von weniger als 100 ppm, bei einer Aufheizrate von 10 °C/min und unter Stickstoffatmosphäre.

Das Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich, zu 90, 95 oder 99 bis 100 Gew.-%, aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylmethacrylat in den oben angegebenen Mengenbereichen.

Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung der wesentlichen Eigenschaften führen muß, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Vinylpyrrolidon, Vinylmalonsäure, Styrol, Vinylalkohol, Vinylacetat und/oder deren Derivate enthalten sein.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen,

Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Copolymerherstellung

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere sind durch radikalische Polymerisation der Monomeren erhältlich (siehe z. B. EP 0 704 207 A2 und EP 0 704 208 A2). Die Copolymere sind in an sich bekannter Weise durch radikalische Emulsionspolymerisation in wäßriger Phase in Gegenwart von vorzugsweise anionischen Emulgatoren herstellbar, beispielsweise nach dem in DE-C 2 135 073 beschriebenen Verfahren.

Organische Lösung

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere können in Form einer organischen Lösung, z. B. in einer Konzentration von 10 bis 30 Gew.-%, bereitgestellt werden. Als Lösungsmittel können z. B. Aceton, Isopropanol oder Ethanol oder Mischung daraus verwendet werden, die gegebenenfalls Wasseranteile bis etwa 10 Gew.-% enthalten können. Bevorzugt sind jedoch wäßrige Dispersionen.

Dispersionen

Die genannten (Meth)acrylatcopolymere können als Emulsionspolymerisate vorzugsweise in Form einer 10- bis 50-gew.-prozentigen, insbesondere 20 bis 40-prozentigen wäßrigen Dispersion erzeugt und angewendet werden. Als Handelsform ist ein Feststoffgehalt von 30 Gew.-% bevorzugt. Für die Verarbeitung ist eine teilweise Neutralisation der Methacrylsäure-Einheiten

entbehrlich; sie ist jedoch, beispielsweise in einem Umfang bis zu 5 oder 10 Mol-% möglich, wenn eine Stabilisierung oder Verdickung der Überzugsmitteldispersion erwünscht sein sollte. Der Gewichtsmittelwert der Latex-Teilchengröße beträgt in der Regel 40 bis 100 nm, vorzugsweise 50 bis 70 nm, was eine verarbeitungstechnisch günstige Viskosität unter 1000 mPa · s gewährleistet.

Bei höheren Neutralisationsgrades z. B. 10 bis 50 Mol.-% oder vollständiger Neutralisation ist es möglich, das Copolymer in einen gelösten Zustand zu überführen.

Um eine Lösung des anionischen Copolymers herzustellen ist in der Regel eine teilweise oder vollständige Neutralisation der Säuregruppen nötig. Das anionische Copolymer kann z. B. nach und nach in einer Endkonzentration von 1 bis 40 Gew.-% in Wasser eingerührt werden und dabei teilweise oder vollständig neutralisiert werden durch Zugabe einer basischen Substanz wie z. B. NaOH, KOH, Ammoniumhydroxyd oder organische Basen wie z. B. Triethanolamin. Es ist auch möglich ein Pulver des Copolymeren einzusetzen, dem bereits bei seiner Herstellung zum Zweck der (Teil)neutralisation eine Base z. B. NaOH zugesetzt wurde, so daß das Pulver ein bereits (teil)neutralisiertes Polymer ist. Der pH-Wert der Lösung liegt in der Regel über 4, z. B. im Bereich von 4 bis ca. 7.

Die Dispersion kann z. B. auch in an sich bekannter Weise sprühgetrocknet oder gefriergetrocknet werden und im Form eines redispergierbaren Pulvers bereitgestellt werden (siehe z. B. EP-A 0 262 326). Alternative Verfahren sind die Gefriertrocknung oder Coagulation und Abquetschen des Wassers in einem Extruder mit anschließender Granulation (siehe z. B. EP-A 0 683 028).

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Copolymer-Dispersionen aus sprüh- oder gefriergetrockneten und redispergierten Pulvern eine erhöhte Scherstabilität aufweisen. Dies ist insbesondere beim Sprühauftrag von Vorteil. Dieser Vorteil tritt insbesondere verstärkt hervor wenn das in der Dispersion enthaltene Copolymer zu 2 bis 10 Mol-% in teilneutralisierter Form vorliegt (bezogen auf die im Copolymer enthaltenen Säuregruppen). Bevorzugt ist zu diesem Zweck die Teilneutralisation mittels Zugabe von NaOH. Bevorzugt ist ein anionischer Emulgator in Menge von 0,1 bis 2 Gew.-% enthalten. Besonders bevorzugt ist Natriumlaurylsulfat als Emulgator.

Schichtdicken

Die Schichtdicke des äußeren Überzuges liegt bevorzugt im Bereich von 20 bis 200, bevorzugt von 50 bis 120 µm.

Herstellung einer multipartikulären Arzneiform

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform, indem man

- a) eine innere Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist und ein Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe mittels Sprühauftrag auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern herstellt und anschließend
- b) einen äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann, mittels Sprühauftrag aufbringt, so daß wirkstoffhaltige, umhüllte Pellets erhalten werden, und man
- c) die erhaltenen Pellets mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.

Herstellung von Prä-Pellets und Pellets

Die Pelletierung kann auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) erfolgen oder es können kernfreie Pellets erzeugt werden.

Zunächst wird die innere Matrixschicht mit oder ohne Kern erzeugt. Man diese noch nicht überzogene, ausgerundete Schicht als Prä-Pellet (Pelletkern) bezeichnen.

Mittels eines Wirbelschichtverfahrens kann die Flüssigkeit auf Placebopellets oder sonstige geeignete Trägermaterialien aufgebracht werden, wobei das Lösungs- oder Suspendiermittel verdunstet wird. Nach dem Herstellverfahren kann sich ein Trocknungsschritt anschließen.

Der Peptid- oder Proteinwirkstoff wird mit dem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in einem organischen Lösemittel oder in Wasser eingetragen und vermischt. Um eine befriedigende Sprühbarkeit des Gemisches zu gewährleisten, ist es meist notwendig, ein Gemisch mit niedriger Viskosität zu formulieren. Zu diesem Zweck kann es günstig sein, das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen, z. B. von 1 bis höchstens 10, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-% einzusetzen. Weiterhin kann der Zusatz eines Detergenz, z. B. Tween in Konzentrationen von 0,1 bis 20, bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% zur Herabsetzung der Oberflächenspannung vorteilhaft sein.

Neben dem Wirkstoff können sie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Entsprechende Auftragsverfahren sind z. B. aus Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Kap 7, S.165 – 196, bekannt.

Details sind dem Fachmann weiterhin aus Lehrbüchern bekannt. Siehe z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. : Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Die innere Matrix kann auch ohne Zuhilfenahme eines inerten Kerns (Nonpareilles) erzeugt werden. Die Inhaltsstoffe der inneren Matrix können dabei durch Verfahren wie Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren, insbesondere Ultraschall-Wirbel-Sprühverfahren, zu noch nicht überzogenen Pellets (Prä-Pellets) definierter Größe, z. B. 50 bis 1000 μm , ausgerundet werden. Dies hat den Vorteil, daß das gesamte Kernvolumen zur Wirkstoffbeladung zur Verfügung steht. Die Wirkstoffbeladung kann dadurch gegenüber der Ausführungsform mit inertem Kern nochmals erhöht werden.

Nach Herstellung der inneren Matrix-Kerne (bzw. der Prä-Pellets) werden diese wiederum bevorzugt im Sprühverfahren mit dem äußeren Überzug versehen, so daß man fertige Pellets erhält. Die Herstellung der Pellets erfolgt mittels Sprühauftrag aus organischer Lösung, oder bevorzugt aus wäßrigen Dispersionen. Für die Ausführung ist dabei entscheidend, daß gleichmäßige, porenfreie Überzüge entstehen.

Topcoat

Die Pellets können zusätzlich mit pigmentierten Überzügen versehen werden, die jedoch nicht den Auflöse-pH-Wert beeinflussen dürfen. Geeignet sind z. B. Überzüge aus pigmentierter Hydroxypropylmethylcellulose oder anderen wasserlöslichen bzw. in Wasser schnell zerfallenden Polymeren.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Den erfindungsgemäßen Formulierungen können bei der Herstellung übliche Hilfs- bzw. Zuschlagstoffe hinzugefügt werden. Grundsätzlich müssen natürlich alle eingesetzten Substanzen toxikologisch unbedenklich und insbesondere in Arzneimitteln ohne Risiko für Patienten zu verwenden sein.

Einsatzmengen und Verwendung der üblichen Zuschlagstoffe in Arzneimittelüberzügen oder Beschichtungen sind dem Fachmann geläufig. Übliche Zuschlagstoffe können z. B. Weichmacher, Trennmittel, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Porenbildner, Penetrationsförderer, Glanzmittel, Aromastoffe, Detergenzien, Schmierstoffe oder Geschmacksmittel sein. Sie dienen als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten oder sie erreichen in der Arzneiform zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften. Sie werden den Polymerzubereitungen vor der Verarbeitung zugesetzt und können die Permeabilität der Überzüge beeinflussen, was ggf. als zusätzlicher Steuerparameter genutzt werden kann.

- Trennmittel:

Trennmittel besitzen in der Regel lipophile Eigenschaften und werden in der Regel den Sprühsuspensionen zugesetzt. Sie verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befilmung. Bevorzugt werden Talkum, Mg- oder Ca - Stearat, gemahlene Kieselsäure, Kaolin oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB - Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Übliche Einsatzmengen für Trennmittel in den erfindungsgemäßen Überzugs- und Bindemitteln liegen zwischen 0,5 bis 100 Gew.-% bezogen auf das Copolymer.

- Pigmente:

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente sind insbesondere solche Pigmente, die wenn sie der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion direkt zugesetzt werden, z. B. durch Einrühren, in üblichen Anwendungsmengen von z. B. 20 bis 400 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht des (Meth)acrylat-Copolymeren zur Destabilisierung der Dispersion, Koagulation, zu Entmischungerscheinungen oder ähnlich unerwünschten Effekten führen. Weiterhin sind die zu verwendenden Pigmente natürlich nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke geeignet. Siehe dazu z. B. auch: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980.

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente können z. B. Aluminiumoxidpigmente sein. Unverträgliche Pigmente sind z. B., Gelborange, Cochenillerotlack, Farbpigmente auf Basis von Aluminiumoxid bzw. Azofarbstoffen, Sulfonsäurefarbstoffe, Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E

102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), Erythrosin (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brilliantsäuregrün (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Die angegebenen E-Nummern der Pigmente beziehen sich auf eine EU-Nummerierung. Siehe dazu auch „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978);

Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980. Die FD&C-Nummern beziehen sich auf die Zulassung in Food, Drugs und Cosmetics durch U.S. Food and Drug Administration (FDA) beschrieben in: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

- Weichmacher

Weitere Zuschlagstoffe können auch Weichmacher sein. Übliche Mengen liegen zwischen 0 und 50, bevorzugt 2 bis 20, insbesondere 5 bis 10 Gew.-%.

Weichmacher können je nach Typ (lipophil oder hydrophil) und zugesetzter Menge die Funktionalität der Polymerschicht beeinflussen. Weichmacher erreichen durch physikalische Wechselwirkung mit dem Polymeren eine Absenkung der Glasübergangstemperatur und fördern in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge die Verfilmung. Geeignete Stoffe haben in der Regel ein

Molekulargewicht zwischen 100 und 20.000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen.

Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Succroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 200 bis 12.000.

Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat (TEC) und Acetyltriethylcitrat (ATEC). Weiterhin zu nennen sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssige Ester wie Citrate, Phthalate, Sebacate oder Rizinusöl. Bevorzugt werden Zitronensäure- und Sebacinsäureester verwendet.

Die Zugabe der Weichmacher zur Formulierung kann in bekannter Weise, direkt, in wäßriger Lösung oder nach thermische Vorbehandlung der Mischung vorgenommen werden. Auch können Mischungen von Weichmachern eingesetzt werden

Herstellung multipartikulärer Arzneiformen

Die wirkstoffhaltigen, überzogenen Pellets können mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu multipartikulären Arzneiformen, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet werden, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden. Die Darstellung als multipartikuläre Arzneiform stellt eine hohe Dosiersicherheit bietet den Vorteil einer guten Verteilung der Pellets im Darmlumen. Die erfindungsgemäße multipartikuläre Arzneiform kann zudem auch verschiedene Pellettypen mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder unterschiedlichem Pellet-Aufbau enthalten.

Verpreßte Tabletten

Die Herstellung von multipartikulären Arzneiformen durch Verpressen eines pharmazeutisch üblichen Bindemittels mit wirkstoffhaltigen Partikeln ist z. B. *Beckert et al.* (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets“, *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23, und in WO 96/01624 beschrieben.

Filmüberzüge auf wirkstoffhaltige Pellets werden üblicherweise in Wirbelschichtgeräten aufgebracht. Rezepturbeispiele sind in dieser Anmeldung erwähnt. Filmbildner werden üblicherweise mit Weichmachern und Trennmitteln nach einem geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei können die Filmbildner als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe für die Filmbildung können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiermittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Tween 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

Zwischen wirkstoffhaltiger und darmlöslicher Copolymer-Schicht kann eine trennende Schicht aufgebracht sein, die der Trennung von Wirkstoff und Überzugsmaterial zum Zwecke der Verhinderung von Interaktionen dient. Diese Schicht kann aus inerten Filmbildnern (z.B. HPMC, HPC oder (Meth)acrylsäure-Copolymeren) oder z.B. Talkum oder einer anderen geeigneten

pharmazeutischen Substanzen bestehen. Ebenso können Kombinationen aus Filmbildnern und Talkum oder ähnlichen Stoffen verwendet werden.

Es ist auch möglich, eine Trennschicht aus teilweise bzw. vollneutralisierten (Meth)acrylatcopolymer-Dispersionen aufzubringen.

Die Trennschicht kann auch aus dem gleichen oder einem anderen mucoadhaesiven Polymer wie in der unterliegenden Matrixschicht bestehen. Auf diese Weise kann eventuellen Interaktionen oder Unverträglichkeiten des Wirkstoffs oder des mucoadhaesiven Polymers mit der filmbildenden (Meth)acrylatcopolymer-Schicht begegnet werden.

Mischungen zur Herstellung von Tabletten aus überzogenen Partikeln werden durch Vermischen der Pellets mit geeigneten Bindemitteln für die Tablettierung, nötigenfalls der Zugabe von zerfallsfördernden Substanzen und nötigenfalls der Zugabe von Schmiermitteln zubereitet. Das Mischen kann in geeigneten Maschinen stattfinden. Ungeeignet sind Mischer, die zu Schäden an den überzogenen Partikeln führen, z. B. Pflugscharmischer. Zur Erzielung geeigneter kurzer Zerfallszeiten kann eine spezielle Reihenfolge bei der Zugabe der Hilfsstoffe zu den überzogenen Partikel erforderlich sein. Durch Vormischung mit der überzogenen Partikel mit dem Schmier- oder Formentrennmittel Magnesiumstearat kann dessen Oberfläche hydrophobisiert und somit Verkleben vermieden werden.

Zum Tablettieren geeignete Mischungen enthalten üblicherweise 3 bis 15 Gew.-% eines Zerfallshilfsmittels, z. B. Kollidon CL und z. B. 0,1 bis 1 Gew.-% eines Schmier- und Formentrennmittels wie Magnesiumstearat. Der Bindemittelanteil bestimmt sich nach dem geforderten Anteil an überzogenen Partikeln.

Typische Bindemittel sind z. B. Cellactose®, mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphate, Ludipress®, Lactose oder andere geeignete Zucker, Calciumsulfate oder Stärkederivate. Bevorzugt werden Substanzen mit geringer Schüttdichte.

Typische Zerfallshilfsmittel (Sprengmittel) sind quervernetzte Stärke- oder Cellulosederivate, sowie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon. Ebenso sind Cellulosederivate geeignet. Durch Auswahl eines geeigneten Bindemittels kann die Verwendung von Zerfallshilfsmittel entfallen.

Typische Schmier- und Formentrennmittel sind Magnesiumstearate oder andere geeignete Salze von Fettsäuren oder in der Literatur zu diesem Zweck aufgeführte Substanzen (z.B. Laurinsäure, Calciumstearat, Talkum usw.). Bei Verwendung geeigneter Maschinen (z.B. Tablettenpresse mit externer Schmierung) oder geeigneter Formulierungen kann die Verwendung eines Schmier- und Formentrennmittels in der Mischung entfallen.

Der Mischung kann gegebenenfalls ein Hilfsmittel zur Fließverbesserung beigelegt sein (z. B. hochdisperse Kieselsäurederivate, Talkum usw.).

Das Tablettieren kann auf üblichen Tablettenpressen, Exzenter- oder Rundlauftablettenpressen erfolgen, bei Preßkräften im Bereich von 5 bis 40 kN, bevorzugt 10 - 20 kN. Die Tablettenpressen können mit Systemen zur externen Schmierung ausgestattet sein. Gegebenenfalls kommen spezielle Systeme zur Matrizenbefüllung zum Einsatz, die die Matrizenbefüllung mittels Rührflügeln vermeiden.

Weitere multipartuläre Arzneiformen

Alternativ zu verpressten Tabletten bzw. Minitabletten, können die wirkstoffhaltigen, überzogenen Pellets auch zu beliebige anderen, oral verabreichbare multipartikuläre Arzneiformen verarbeitet werden. Die überzogenen Pellets können z. B. in Kapseln, z. B. Gelatinekapsel, verfüllt werden oder zu Sachets oder Trockensäften formuliert werden.

Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

Die erfindungsgemäße Arzneiform eignet sich zur gezielten und effektiven Freisetzung von Protein- oder Peptidwirkstoffen. Die Arzneiform weist eine hohe Dosiersicherheit und verteilt sich gut im Darmlumen. Der enthaltene Protein- oder Peptidwirkstoff wird dabei weitgehend gegenüber physikalischer oder proteolytischer Inaktivierung geschützt und kann am definierten Wirkort so freigesetzt werden, daß ein hoher Anteil des Wirkstoffs von Körper aufgenommen werden kann. Die Arzneiform kommt daher mit weniger Wirkstoff aus, da nur wenig Wirkstoff verloren geht. Die Gefahr von Nebenwirkungen wird durch die gezielte Abgabe insgesamt verringert. Der Wirkort kann je nach therapeutischem Ziel variabel eingestellt werden. Der Zeitpunkt der Wirkstoffaufnahme kann somit besser gesteuert werden. Da es sich um eine orale Arzneiform handelt hat diese eine insgesamt bessere Akzeptanz der Patienten („patient compliance“) im Vergleich zu anderen Applikationsformen. Eine Vielzahl von Peptid- oder Proteinwirkstoffe wird dadurch erstmals der peroralen Anwendung zugänglich und haben somit weniger Applikationsrisiken wie insbesondere bei parenteralen Applikationen. Auch die Kosten der Applikation können gering gehalten werden, da kein Fachpersonal für die Applikation notwendig ist.

Eine beschleunigte Freigabe bei gleichzeitiger Steigerung der Bioverfügbarkeit kann erreicht werden aus Matrixsystemen, in denen der Anteil des Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung in Gew.-% 3-fach, bevorzugt 1000-fach höher ist als der Wirkstoffanteil.

Lipophile Matrix

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ergibt sich wenn der Wirkstoff in eine lipophile Matrix eingebettet ist, die einen Schmelzpunkt oberhalb von 37 °C, bevorzugt oberhalb von 45 °C, besonders bevorzugt oberhalb von 55 °C aufweist und wirkstoffhaltige lipophile Matrix in die Matrix aus dem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist. Die Formulierung in der lipophilen Matrix zielt darauf ab, die Löslichkeit bzw. die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, bevorzugt von wenig oder schwerlöslichen Wirkstoffen (im Sinne der DAB 10, 2003) zu verbessern.

Unter einer lipophilen Matrix im Sinne der Erfindung versteht man eine Substanz oder eine Mischung von Substanzen, in der oder denen der Wirkstoff gelöst, suspendiert oder emulgiert werden kann. Die Substanz oder die Substanzen der lipophilen Matrix sind verschieden von den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen und dem Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung. Die Substanz oder die Substanzen der lipophilen Matrix haben bevorzugt einen hydrophoben oder auch amphiphilen Charakter. Man könnte die lipophile Matrix auch als amphiphile Matrix oder als lipoide Matrix bezeichnen.

Die lipophile Matrix kann aus einer einzelnen Substanz, z. B. einem Lipid, oder einer Mischung von Substanzen, z. B. einer Mischung von Lipiden, bestehen. Im Falle von Mischungen errechnen sich die im folgenden beschriebenen Eigenschaften für Wasserlöslichkeiten nach DAB 10, Partitionskoeffizienten und/oder HLB-Werte jeweils aus dem arithmetrischen Mittel aus den Gewichtsteilen und den Werten der Substanzen der Mischung. Die eingesetzten Substanzen dürfen nicht toxisch sein.

Der Wirkstoff und die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, unterscheiden sich bevorzugt in ihrer Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 und nicht mehr als $\pm 50\%$, bevorzugt nicht mehr als $\pm 25\%$ unterscheiden und/oder in ihrem Verteilungskoeffizienten nach Anhang V zu RL 67/548/EWG, A.8 nicht mehr als $\pm 60\%$, bevorzugt nicht mehr als $\pm 30\%$ unterscheiden und/oder in ihrem HLB-Wert, sofern ein den Substanzen ein HLB Wert zugeordnet werden kann, gemessen nach Marszall nicht mehr als $\pm 80\%$, bevorzugt nicht mehr als $\pm 40\%$ unterscheiden. Je höher die Übereinstimmung des Wirkstoff mit der lipophilen Matrix in zumindest einer, bevorzugt zweier oder allen drei der genannten Eigenschaften, desto mehr ist die Löslichkeit und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs in der Arzneiform begünstigt.

Löslichkeit in Wasser

Die Löslichkeit in Wasser für den Wirkstoff und die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, kann nach DAB 10 (Deutsches Arzneibuch, 10. Ausgabe mit 3. Nachtrag 1994, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart und Govi Verlag, Frankfurt a. M., 2. Nachtrag (1993), IV Allgemeine Vorschriften, S. 5 - 6, „Löslichkeit und Lösungsmittel“; s. a. Ph. Eur. 4.07, 2004), definiert werden. Die Definition der Löslichkeit erfolgt über die Anzahl der Volumenteile Lösungsmittel für 1 Gewichtsteil Substanz, bzw. Arzneistoff. Die Definition „wenig löslich“ umfasst Substanzen, die über 30 bis 100 Volumenteile Lösungsmittel für 1 Gewichtsteil Substanz, bzw. Arzneistoff erfordern, die Definition „schwer löslich“ umfasst Substanzen, die über 100 bis 1000 Volumenteile Lösungsmittel für 1 Gewichtsteil Substanz, bzw. Arzneistoff erfordern.

Verteilungskoeffizienten

Die Verteilungskoeffizienten für den Wirkstoff und die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, können nach Anhang V zu RL 67/548/EWG, A.8 „Verteilungskoeffizient“ bestimmt werden.

HLB-Wert

Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er läßt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpp, Chemie-Lexikon, 8.Aufl. 1983, S.1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth)). Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) läßt sich nur bei nicht ionischen Substanzen exakt bestimmen. Bei anionischen Substanzen kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 14.

HLB-Werte für den Wirkstoff und die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, können in den meisten Fällen nach Marszall bestimmt werden, aus Tabellen pharmazeutischer oder chemischer Nachschlagewerke oder Lehrbücher entnommen werden oder nach bei ionischen Substanzen rechnerisch ermittelt werden.

Wirkstoffe in der lipophilen Matrix

Bevorzugt enthält die Arzneiform in der lipophilen Matrix einen Wirkstoff, der eine Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 von mindestens 30, insbesondere über 30 bis 100 oder über 100 bis 1000 Volumenteilen Wasser für einen Gewichtsteil

Wirkstoff aufweist. Der bevorzugte Wirkstoff ist demnach wenig oder sogar schwer löslich nach der Definition der DAB 10.

Der in der lipophilen Matrix fomulierte Wirkstoff kann aus z. B. aus der Gruppe der Peptidantibiotika, Immunsuppressiva, LHRH-Antagonisten, Immunomodulatoren ausgewählt werden.

Der in der lipophilen Matrix fomulierte Wirkstoff kann z. B. Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Calcitonin, Cetrorelix, Ciclosporin, Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Erythropoietin, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthn hormone-Secretagogue, Insulin, Interferon (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Micafungin, Nafarelin, Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Orntide, Oxytocin, Parathyroid Hormon, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Thyrotropin Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), oder Vasopressin sein.

Lipophile Matrix/Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung

In einer bevorzugt Ausführungsform werden mögliche Interaktionen der lipophilen Matrix mit dem Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung berücksichtigt. Um nicht kontrollierbare Wechselwirkungen zu vermeiden soll die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, und das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung bevorzugt entweder die gleichen ionische Eigenschaften aufweisen, d.h. beide sollen übereinstimmend entweder zumindest überwiegend kationischen oder übereinstimmend anionischen Charakter haben. Im Falle, daß die Substanzen mit entgegengesetzten ionischer Eigenschaften ausgewählt werden, soll das Polymere mit

mucoadhaesiver Wirkung bevorzugt zu mindestens 50, besonders bevorzugt zu 100 % in neutralisierter Form vorliegen. Die Neutralisation kann durch Zusatz von Säure oder Base in bekannter Weise erfolgen.

Substanz oder Substanzen für den Aufbau der lipophilen Matrix

Bevorzugt besteht die lipophile Matrix zu 80 bis 100, bevorzugt zu 90 bis 100, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus einer Substanz oder einer Mischung von Substanzen mit einem (gemittelten) HLB-Wert von 0 bis 15, bevorzugt 2 bis 10 besteht. Die lipophile Matrix kann 0 bis 20, bevorzugt 0 bis 10 Gew.-% an pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Stabilisatoren, Verdickungsmittel oder Adsorbentien, enthalten. Besonders bevorzugt sind keine pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, können z. B. zu der Gruppe der Öle, Fette, Mono-, Di- oder Triglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, insbesondere C₆- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten, Phospholipide, Lecithine, Emulgatoren, Lipide, lipidlösliches Vitamine oder Tenside gehören.

Die lipophile Matrix kann z. B. eine der folgenden Lipidpräparationen enthalten: (Imwitor 308) Glycerylmonocaprylate mit einem Monoesteranteil >80 %, (Imwitor 312) Glycerylmonolaurate mit einem Monoesteranteil > 90 %, (Imwitor 491) Glycerolmonosterate (C₁₆ + C₁₈) mit einem Monoesteranteil >90 %, (Imwitor 900 P) Glycerolmonosterat mit einem Monoesteranteil von 40 - 55% und einem C₁₈-Gehalt von 40 - 60%, (Imwitor 900 K) Glycerolmonosterat, mit einem Monoesteranteil von 40 – 55 % und einem C₁₈-Gehalt von 60 -80 %, (Imwitor 742) Mittelkettige C₈ und C₁₀ Glyceride mit einem Monoesteranteil von 45 – 55 %, (Imwitor 928) Partielle Glyceride gesättigter pflanzlicher C₁₀-

C₁₈Fettsäuren mit einem Hauptanteil an C₁₂, und mit einem Monoesteranteil von 34-36%, C₈ and C₁₀-Glyceride, NaCaprylat oder NaCapriat.

Die lipophile Matrix kann z. B. eine der folgenden Lipidpräparationen enthalten: Fette wie Mono-, Di-, Triglyceride von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und deren Mischungen. Insbesondere Glycerin-Stearinsäureester, Glycerin-Palmitinsäureester, Glycerin-Myristinsäureester, Glycerin-Palmitinsäure-Stearinsäureester, Glycerin-Laurinsäureester Glycerin-Caprylsäureester, Glycerin-Ölsäureester, Beispiele für diese Ester sind Imwitor® - 308, - 312, - 491, 742, - 900, - 928, - 988, sowie Gelucire® 44/14, - 50/13, Geleol, Compritol E ATO, Dynasan 114, Softisan, Witepsol, Dynacet 212, Kokosfett.

Öle wie beispielsweise Rizinusöl, Sesamöl, Sonnenblumenöl, Baumwollsaamenöl, Maisöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl, Kokosnussöl, Karottenöl, Weizenkeimöl, Walnussöl.

Neutralöle wie Isopropylmyristat, -palmitat, -stearat, mittelkettige Triglyceride (Miglyol®).

Kurzkettige aliphatische und aromatische Carbonsäureester wie beispielsweise Dibutylphthalat, Diethylsebacat, Dibutylsebacat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat, Glycerintriacetat.

Wachse wie beispielsweise Kanaubawachs, Bienenwachs, Wollwachs Glycerinbehensäureester.

Fettsäureamide wie beispielsweise Stearinsäureamid, Palmitinsäureamid, Laurinsäureamid.

Aliphatische langkettige Carbonsäuren wie beispielsweise Stearinsäure, Palmitinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Ölsäure, Caprylsäure, Linolsäure, Linolensäure. Sowie beispielsweise deren Na-, Al- und Mg-Salze.

Fettalkohole wie beispielsweise Stearylalkohol, Laurylalkohol, Cetylalkohol, Myristinalkohol, Glycerinformal.

W/O Emulgatoren wie beispielsweise Cholesterol, Glycerinmonostearat, Ethylenglycolmonostearat, Sorbitanmonooleat (Span® 80), -palmitat (Span® 40), -laurat (Span® 20), -stearat (Span® 60), Sorbitantrioleat (Span® 85), Sorbitantristearat (Span® 65), Sorbitansesquiolate (Arlacel® 83), Ca-, Al, Mg-Stearat, Polyoxethylensorbitantristearat (Tween® 65), Polyoxethylensorbitantrioleat (Tween® 85).

Nichtionische O/W Emulgatoren wie beispielsweise Macrogolstearat 400 (Chremophor® A), Macrogollaurylether, Polyethylenglykol-20-Sorbitanmono-laurat, -stearat, -palmitat, -oleat, Macrogol-1500-glycerintricinoleat, Macrogol-glycerinhydroxy-stearat (Cremophor® RH), Macrogol-1000-glycerinmono-laurat, -stearat, -oleat, Saccharosemonostearat. Polysorbat 60 (Tween® 60), Polyoxyethylenmonostearat (Myrj 45), Polysorbat 80 (Tween® 80), Polysorbat 40 (Tween® 40), Polysorbat 20 (Tween® 20), Poloxamer 407 (Lutrol® F 127), Poloxamer 188 (Lutrol® F 68), Polyoxyethylenrizinoleat (Cremophor® EL), Polyoxyethylen-5-stearylstearat.

Ionische O/W Emulgatoren wie beispielsweise Cetylstearylsulfat (Lanette® E), Na-Laurylsulfat (Texapon® Z), Na-Glycocholat, Hederagenin.

Amphiphile Emulgatoren wie beispielsweise Ei-Phosphatidylcholin (Eilecithin), Soja-Phosphatidylcholin (Sojalecithin), Betain, Sulfobetaine, Ceramide (Sphingomyelin).

Vitamine wie beispielsweise Retinol (Vitamin A), Cholecalciferol (Vitamin D), alpha-Tocopherol und alpha-Tocopherolacetat (Vitamin E), Phyllochinon (Vitamin K).

Weitere Hilfsstoffe sind Galaktolipide wie beispielsweise Monogalaktosyl-diacylglycerin, Digalaktosyl-diacylglycerin, Trigalaktosyl-diacylglycerin, sowie aromatische Öle wie beispielsweise Anisöl, Citronellöl, Eukalyptusöl, Fenchelöl, Kamillenöl, Kardamomenöl, Kiefernadelöl, Kümmelöl, Latschenöl, Lavendelöl, Minzöl, Muskatöl, Nelkenöl, Pfefferminzöl, Rosmarinöl, Salbeiöl

und Terpene wie beispielsweise Menthol, Linalool, 1,4-Cineol, Pyrethrin, Borneol, Eudesmol, Phytol, Manool, Azadirachtin, Nimbin.

Bevorzugt ist der Wirkstoff zu mindestens 10 %, besonders bevorzugt zu mindestens 20 %, insbesondere zu mindestens 50 % in der lipophilen Matrix löslich.

Der Gehalt der wirkstoffhaltigen Lipidmatrix an der inneren Matrix-Schicht a) kann 1 bis 50, bevorzugt 10 bis 20 Gew.-% betragen.

Bevorzugt enthält die lipophile Matrix zu mindestens 50 Gew.-% Glycerinmonocaprylat, bis zu 10 Gew.-% Na-Cholat, bis zu 10 Gew.-% Tocopherol-Succinat, 1 bis 5 Gew.-% eines Efflux-Pumpen-Inhibitors im Falle, daß der Wirkstoff ein Substrat der PgP-Effluxpumpe ist, z. B. Solutol HS 15, ein Triglycerid, insbesondere Tristearat, wobei sich die Komponenten zu 100 % addieren. Diese lipophile Matrix kann direkt ins mucoadhaesive Polymer eingearbeitet werden oder in Wasser emulgiert in das mucoadhaesive Polymer eingearbeitet werden. Im letzteren Fall kann die Wasserphase eine schwache Säure, wie z. B. Citronensäure, beinhalten.

Bei wenig oder noch schlechter löslichen (nach DAB 10) Wirkstoffen mit einem Molekulargewicht > 3.000, ist ein Proteaseinhibitor, wie z.B. Sojybohnentrysininhibitor, in der wäßrigen Phase enthalten.

Verfahren

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform mit den Schritten

- a) Erzeugen der wirkstoffhaltigen lipophilen Matrix durch Suspendieren und/oder Lösen des Wirkstoffs mit der oder den Substanzen, die die lipophile Matrix bilden und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen durch intensives Mischen oder Schmelzen der Inhaltsstoffe,
- b) Erzeugen von Präpellets (Pelletkerne) mittels Sprühauftrag des mucoadhaesiven Polymers in Mischung mit der wirkstoffhaltigen lipophilen Matrix auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern,
- c) Erzeugen von Pellets durch Sprühauftrag eines Überzuges des anionischen Polymers oder Copolymers, das optional Beimengungen pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe, insbesondere Weichmachern und Trennmittel, enthalten kann, aus einer Dispersion oder organischer Lösung auf die Präpellets aus Schritt b),
- d) Herstellung einer multipartikulären Arzneiform, durch Verfüllen oder Einarbeiten der Pellets aus Schritt c) in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls unter Verwendung pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe, insbesondere durch Verarbeitung zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften.

Bevorzugtes Verfahren

Bevorzugt werden die Verfahrensschritte a) und b) wie folgt ausgeführt:

- a) Erzeugen der inneren Matrix-Schicht durch Herstellen einer Emulsion, Dispersion oder Lösung des Wirkstoffs mit der oder den Substanzen für die lipophilen Matrix, und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen durch intensives Mischen der Inhaltsstoffe in Wasser und Erzeugung einer Öl in Wasser-Präparation mit einer mittleren Teilchengröße von nicht mehr als 60, bevorzugt nicht mehr als 20 μm ,
- b) Erzeugen von Präpellets mittels Sprühauftrag der Öl in Wasser-Präparation aus Schritt a) auf das mucoadhaesive Polymer, das gegebenenfalls Beimengungen weiterer pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann, wobei die Inhaltsstoffe in Form eines mikronisierten Pulvers, z. B. mit einer mittleren Korngröße von 10 bis 100 μm , vorliegen, durch Rotagglomeration, Extrusion oder Granulation.

BEISPIELE

Herstellung von Pellets, enthaltend mucoadhaesiv formulierte Peptid- und Protein-Wirkstoffe

Beispiel 1

Erste Beschichtung (Präpellets):

20 g Na-Carboxymethylcellulose (Blanose 7LF, Hercules-Aualon) = 10% bezogen auf die Pellets (Wasseraufnahme Blanose 7LF: ca. 50 % in 15 min bei pH 7,2 in Phosphatpuffer, Mucoadhäsivität bei pH 7,2 in gemessen nach Hassan u. Gallo: η_b = ca. 250 mPa.s) werden zusammen mit 1,25 g Aerosil 200 (mikrokristalline Cellulose) = 6,25% bezogen auf Blanose in 378,8 g demineralisiertem Wasser unter Rühren mit einem Propellerrührer gelöst. 0,72 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf Glycerinmonostearat (GMS) werden unter Rühren in 10g Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g GMS = 3% bezogen auf Blanose und demineralisiertem Wasser ad 20 g wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax-Mischer 10 min homogenisiert und anschließend zur Blanoselösung unter Rühren gegeben. Anschließend werden 139,4 mg Desmopressin-acetat (M_w = 1067) = 0,062% in der Formulierung in 30 g demin. Wasser gelöst und zur Blanose-Lösung gegeben.

200 g non pareil pellets 850 – 1000 μ m werden im Mini-Wirbelschichtgerät (MiniGlatt, Fa. Glatt, Binzen) vorgelegt und mit der Desmopressin-Blanose-Lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 1-1,26 g/min

Sprühdruck 0,8 bar

Zuluftdruck 1 bar

Zulufttemperatur 45°C

Produkttemperatur 41,5-43°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Sprühzeit: ca. 2 bis 6 h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 12-18 µm

Tabelle 1: Freigabe (nach USP XXV) von Desmopressin in Phosphatpuffer pH 7,2; 100 min⁻¹; Paddle; 1h; 100 rpm; 37°C; n=4; (erste Schicht). Das freigewordene Desmopressin wird mit dem Spektrometer bei 220 nm detektiert.

| Zeit [min] | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 45 | 60 |
|----------------|-----|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| Muster 1 [%] | 0,0 | 54,9 | 74,7 | 79,4 | 83,8 | 87,8 | 94,4 | 100,3 | 103,8 |
| Muster 2 [%] | 0,0 | 46,8 | 58,4 | 76,3 | 79,5 | 82,0 | 88,0 | 97,3 | 94,3 |
| Muster 3 [%] | 0,0 | 53,6 | 65,0 | 77,9 | 81,7 | 89,6 | 91,6 | 92,4 | 97,4 |
| Muster 4 [%] | 0,0 | 55,6 | 72,5 | 80,2 | 86,9 | 90,4 | 96,3 | 94,7 | 100,3 |
| Mittelwert [%] | 0,0 | 52,7 | 67,7 | 78,4 | 83,0 | 87,4 | 92,6 | 96,2 | 99,0 |
| StdAbw. [%] | 0,0 | 4,0 | 7,5 | 1,7 | 3,2 | 3,8 | 3,6 | 3,4 | 4,0 |

Beispiel 2

Zweite Beschichtung (Pellets):

66,7 g Eudragit® FS30D (30-%ige Dispersion, enthaltend ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure, Röhm GmbH & Co.KG, Darmstadt) werden mit 1 g Triethylcitrat (TEC) = 5% bezogen auf LTS (Lacktrockensubstanz) in einem 150 mL Becherglas gemischt. 2,2 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 46 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1,8 g GMS = 9% bezogen auf LTS und demineralisiertem Wasser wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur

Eudragit® FS30D Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Blanose beschichteten Pellets aus Beispiel 2 im MiniGlatt vorgelegt und mit der Eudragit® FS30D Dispersion beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,6 - 0,9 g/min

Sprühdruck 0,7 bar

Zuluftdruck 0,7 bar

Zulufttemperatur 30°C

Produkttemperatur 29 -30°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Trocknung über Nacht bei RT

Sprühzeit: ca. 1 bis 2,5 h

Schichtdicke (REM): 40-45 µm,

Tabelle 2: Desmopressin Freigabe von EUDRAGIT® FS 30D beschichteten Pellets, 2 h in 0.1 M HCl, 1 h in Phosphatpuffer pH 7.2; 100 rpm; Paddle; 37°C; n=4 (zweiter Überzug)

| Zeit [min] | 0 | 60 | 120 | 125 | 130 | 140 | 145 | 160 | 170 | 180 |
|-------------------|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Muster 1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 62,7 | 75,1 | 91,3 | 93,4 | 94,1 |
| Muster 2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 57,1 | 71,0 | 91,4 | 93,2 | 97,1 |
| Muster 3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 47,0 | 65,4 | 88,5 | 93,4 | 97,5 |
| Muster 4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 58,8 | 82,4 | 91,7 | 93,7 | 99,2 |
| Mittelwert | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 56,4 | 73,5 | 90,7 | 93,4 | 97,0 |
| StdAbw. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 6,7 | 7,2 | 1,5 | 0,2 | 2,1 |

Beispiel 3

Erste Beschichtung (Präpellets):

20 g Blanose 7LF = 20% bezogen auf die Pellets (Wasseraufnahme: ca. 50 % in 15 min bei pH 6,0 in Phosphatpuffer, Mucoadhäsivität bei pH 6,0 in Phosphatpuffer gemessen nach Hassan u. Gallo: η_b = ca. 270 mPa.s) werden zusammen mit 1,1 g Aerosil 200 = 5,5% bezogen auf Blanose und 1,52 g Polysorbat 80 (33%ig) 2,5% bezogen auf Blanose in 727,4 g demineralisiertem Wasser unter Rühren mit einem Propellerrührer gelöst. Anschließend werden 139,4 mg Desmopressin acetat = 0,062% in der Formulierung in 50 g demineralisiertem Wasser gelöst und zur Blanose-Lösung unter Rühren gegeben.

200 g neutrale Kerne (Non Pareilles) 850 – 1000 μ m werden im Mini-Wirbelschichtgerät (Mini-Glatt, Fa.Glatt, Binzen) vorgelegt und mit der Desmopressin – Blanose-Lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 1,4 – 2,0 g/min

Sprühdruck 1 bar

Zuluftdruck 1,2 bar

Zulufttemperatur 45 - 47°C

Produkttemperatur 41 - 42°C

Sprühzeit: ca. 2 bis 6 h

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 44°C

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 10-12 μ m,

Beispiel 4**Zweite Beschichtung (Pellets):**

66,7 g (Meth)acrylatcopolymer-Dispersion (30-ige Dispersion, enthaltend ein Copolymer aus Methylacrylat/Butylmethacrylat/Ethylacrylat/Methacrylsäure im Verhältnis 20/20/30/30, Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt) werden in einem 250 mL Becherglas vorgelegt. 2,4 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 81 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 2,0 g GMS = 10% bezogen auf Lacktrockensubstanz wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur Präparat 4154 D Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Blanose beschichteten Pellets aus Beispiel 3 im MiniGlatt vorgelegt und mit der Dispersion beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,6 – 0,9 g/min

Sprühdruck 0,5 bar

Zuluftdruck 0,7 bar

Zulufttemperatur 35 - 37°C

Produkttemperatur 32 - 33°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 40°C

Sprühzeit: ca. 1 bis 2 h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 40 – 45 µm,

Tabelle 4: Desmopressin-Freigabe der mit dem oben genannten Copolymer beschichteten Pellets, 2 h in 0.1 M HCl, 1 h in Phosphatpuffer pH 6,0; 100 rpm; Paddle; 37°C; n=4 (zweiter Überzug)

| Zeit [min] | 0 | 60 | 120 | 125 | 130 | 140 | 145 | 160 | 170 | 180 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-------|
| Muster 1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 24,8 | 47,4 | 93,0 | 98,0 | 102,4 |
| Muster 2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 22,4 | 40,7 | 87,2 | 92,5 | 98,2 |
| Muster 3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 20,8 | 42,5 | 88,4 | 95,6 | 101,5 |
| Muster 4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 25,1 | 41,9 | 88,9 | 98,8 | 97,9 |
| Mittelwert | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 23,3 | 43,1 | 89,3 | 96,2 | 100,0 |
| StdAbw. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 2,9 | 2,5 | 2,8 | 2,3 |

Beispiel 5

Erste Beschichtung (Präpellets):

15 g Chitosan low MW (Fluka) = 10% bezogen auf die Pellets

(Wasseraufnahme Chitosan: ca. 140 % in 15 min bei pH 5,5 in Acetatpuffer,

Mucoadhäsivität bei pH 5,5 gemessen nach Hassan u. Gallo: $\eta_{\text{a-b}}$ = ca. 220

mPa.s) werden zusammen mit 0,825 g Aerosil 200 = 5,5 % bezogen auf

Chitosan in 1122 g demineralisiertem Wasser und 1,36 g Polysorbat 80 (33%ig)

= 3% bezogen auf Chitosan unter Rühren mit einem Propellerrührer dispergiert.

Anschließend wird das Chitosan durch Zugabe von 60 g Essigsäure unter

weiterem Rühren innerhalb von 1 h gelöst. 104,6 mg Desmopressin acetat =

0,063% in der Formulierung in 50 g demin. Wasser gelöst und zur

Chitosanlösung gegeben.

150 g non pareil pellets 850 – 1000 μm werden im MiniGlatt (Glatt, Binzen)

vorgelegt und mit der Desmopressin – Chitosan lösung beschichtet.

Sprühparameter:

Sprühdüse 0,5 mm

Sprührate 0,8-2,5 g/min

Sprühdruck 1,5-1,8 bar

Zuluftdruck 1,1-1,2 bar

Zulufttemperatur 60-69°C

Produkttemperatur 59-62°C

Nachtrocknung im Mini Glatt 10 min bei 50°C

Sprühzeit 3-8h

Trocknung über Nacht bei RT

Schichtdicke (REM): 12 µm

Tabelle 5: Freigabe von Desmopressin in Phosphatpuffer pH 5,5; 100 min⁻¹; Paddle; 1h; 100 rpm; 37°C; n=4; (erste Schicht)

| Zeit [min] | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 45 | 60 |
|------------|-----|------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| Muster 1 | 0,0 | 71,9 | 89,4 | 98,3 | 94,5 | 93,4 | 91,7 | 91,8 | 96,2 |
| Muster 2 | 0,0 | 68,6 | 91,5 | 105,3 | 99,3 | 92,9 | 100,3 | 104,0 | 98,6 |
| Muster 3 | 0,0 | 76,7 | 91,1 | 100,1 | 98,1 | 101,1 | 101,6 | 101,2 | 102,5 |
| Muster 4 | 0,0 | 70,7 | 92,6 | 100,3 | 94,8 | 99,5 | 99,3 | 97,1 | 94,6 |
| Mittelwert | 0,0 | 72,0 | 91,1 | 101,0 | 96,7 | 96,7 | 98,2 | 98,5 | 98,0 |
| SA | 0,0 | 3,4 | 1,4 | 3,0 | 2,4 | 4,2 | 4,4 | 5,3 | 3,4 |

Beispiel 6

Zweite Beschichtung (Pellets):

66,7 g EUDRAGIT® L30D-55 (30%-ige Dispersion enthaltend ein (Meth)acrylatcopolymer aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat) werden mit 2 g Triethylcitrat (TEC) = 10% bezogen auf LTS (Lacktrockensubstanz) in einem 150 mL Becherglas gemischt. 0,73 g Polysorbat 80 (33%ig) = 40% bezogen auf GMS werden unter Rühren in 46 g demineralisiertes Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g GMS = 3% bezogen auf LTS und demineralisiertem Wasser wird die Dispersion auf 80°C erhitzt. Die Dispersion wird nach Abkühlen auf 30°C mit dem Ultraturrax 10 min homogenisiert und anschließend unter Rühren zur EUDRAGIT® L30D-55

Dispersion gegeben. Nach 30 min Rühren werden damit 100 g der Desmopressin – Chitosan beschichteten Pellets aus Beispiel 5 im MiniGlatt vorgelegt und mit der EUDRAGIT® L30D-55 Dispersion beschichtet.

Beispiel 7: Spühfähigkeit

Tabelle 7: Übersicht über Sprühfähigkeit (ja/nein) der Polymerdispersionen / bzw. – Lösungen bei verschiedenen Konzentrationen.

| Mucoadhaesives Polymer | Konzentration | | |
|--------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| | 1.25% | 2% | 5% |
| pH 5.5 | | | |
| Blanose 7LF (Na-CMC) | n.a. | ja | ja |
| Chitosan (low Mw) | ja | nein | nein |
| Methocel A15 (Methylcellulose) | n.a. | ja | ja |
| pH 7.2 | | | |
| (Meth)acrylatcopolymer* | n.a. | ja | ja |
| Methocel A15 (Methylcellulose) | n.a. | ja | ja |
| Blanose 7LF (Na-CMC) * | n.a. | ja | ja |

*= (Meth)acrylatcopolymer aus 30 Gew.-% Methylmethacrylat und 70 Gew.-% Methacrylsäure

Beispiel 8: Formulierungsbeispiele für die gezielte Wirkstofffreigabe in verschiedenen Darmabschnitten (siehe Tabelle 8).

Partikelgröße nach dem Beschichten, fertige Formulierung bei Verwendung von Non pareil Pellets 850 – 1000 als Trägermaterial μm \rightarrow 900 – 1050 μm

Tabelle 8: Rezepturen und Polymereigenschaften

| pH Wert zugehöriger Darm- abschnitt | Rezeptur Prozentuale Zusammensetzung in der Formulierung | Eigenschaften Mucoadhäsives Polymer | Wirkstoff * im mucoadh. Polymer ** in der Form. | Weitere Hilfsstoffe | Anwendungs- gebiet, Therapie |
|--|--|---|--|---|---------------------------------------|
| 5,5 -Duodenum | 1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Chitosan Essigsäure zur Auflösung Aerosil 200 Polysorbat 80 2. Schicht: Eudragit® L30D-55 TEC GMS Polysorbat 80 | Chitosan (Na-CMC) $\eta_{b,sp}$ *** = ca. 220 mPa.s Wasseraufn. = ca. 140% in 15 min | *Desmopressin, 0,70% **Desmopressin, 0,050% | | Diabetes insipidus |
| 6,0 -Jejunum | 1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 Polysorbat 80 2. Schicht: Copolymer Beispiel 4 GMS Polysorbat 80 | Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b* = ca. 270 mPa.s Wasseraufn. = ca. 50 % in 15 min | *Insulin, 4,75 % ** Insulin, 0,35% | **Polyethylen-660-12- Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) bis 2% **Na-Glycocolate bis 1% **Aprotinin bis 1% | Diabetes mellitus (Basis Therapie) |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|---|---|-------------------------------------|
| 6,0 -Jejunum | 1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 Polysorbat 80 2. Schicht: Copolymer Beispiel 4 GMS Polysorbat 80 | 71,9% 7,2% 0,4% 0,18% 16,3% 1,6% 0,65% | Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b* = ca. 270 mPa.s Wasseraufn. = ca. 50 % in 15 min | *Cetrorelix, 24% **Cetrorelix, 1,73% u. andere LHRH Antagonisten | Polyoxyethylene- polyoxypropylene glycol (Pluronic® F68) bis 2 % | Mamma-karzinom Prostata-karzinom |
| 7,2 -Ileum -Colon descendens | 1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 GMS Polysorbat 80 2. Schicht: EUDRAGIT® FS30D TEC GMS Polysorbat 80 | 72,8% 7,3% 0,46% 0,22% 0,087% 16,2% 0,81% 1,46% 0,58% | Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b = ca. 250 mPa.s Wasseraufn. = ca. 52% in 15 min | *Desmopressin, 0,95% **Desmopressin, 0,069% | | Enuresis nocturna |
| 7,2 -Ileum -Colon descendens | 1. Schicht: Neutral pellets 0,85–1mm Blanose 7LF Aerosil 200 GMS Polysorbat 80 2. Schicht: EUDRAGIT® FS30D TEC GMS Polysorbat 80 | 63,5% 12,7% 0,79% 0,38% 0,152% 16,2% 0,81% 1,46% 0,58% | Blanose 7LF (Na-CMC) Eta b = ca. 250 mPa.s Wasseraufn. = ca. 52% in 15 min | *Ciclosporin A, 27,2% **Ciclosporin A, 3,45% | **Polyethylen-660-12- Hydroxy-Stearat (Solutol® HS15) bis 2% | Immun- suppressivum |

***Messung der Mucoadhäsiven Eigenschaft nach Hassan und Gallo

Beispiele für Ausführungsformen mit wirkstoffhaltiger lipophiler Matrix

1. Beispiel: Ausführung einer Formulierung für eine schwerlösliche Proteine

(Erythropoetin alfa; Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 mindestens 500 Teile Wasser für 1 Teil Wirkstoff; entspr. 2 g / l).

a) Vorbereitung der lipophilen Phase.

100 g Inwitor 312 (Schmelztemperatur 55-60 °C) werden in einem Wasserbad bei 65°C geschmolzen und 50 g Inwitor 308 (Schmelztemperatur 30-34 °C) werden langsam in die Schmelze eingerührt. Das Wasserbad wird bis auf 50 °C heruntergekühlt und 7,5 g Tocopherol acetat, 2 und 3,5 g Na-Glycocholat unter Rühren zugegeben. Die Temperatur des Bades kann somit weitere 5°C gesenkt werden ohne dass das Fett wieder erstarrt. Die resultierende lipophile Matrix hat somit eine Schmelztemperatur von 38-41 °C und eine aus den einzelnen Komponenten errechnete Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 von mindestens 400 Teilen Wasser für 1 Teil Lipophile Matrix; entspr. 2,5 g/l). Zu dieser Lösung werden 330 mg Erythropoetin alfa (ca. 40 Mill I.E.) unter Rühren zugegeben.

b) Herstellung einer Emulsion

750 ml destilliertes Wasser werden zunächst bei 45 °C erhitzt und 15 g Na-Caprinat als Emulgator (2 %) zugegeben. Diese Lösung wird dann mit Zugabe von Zitronensäure auf einem pH-Werte von ca. 7 justiert. Danach 1,5 g Sojabohnen-Trypsin inhibitor (Serin-peptidase Inhibitor) und 1,5 g Bacitracin (Aminopeptidase Inhibitor) werden in dieser Lösung unter Rühren zugegeben. Zu dieser Lösung wird dann unter energischem Rühren die lipophile Phase emulgiert. Der Emulsions-Prozess kann beendet werden, wenn keine lipophile

Tröpfchen nach mikroskopischer Untersuchung größer als 50-60 µm zu erkennen sind.

c) Herstellung von muco-adhesiven Kernen

In einem GPCG1 mit Rotor Einsatz werden 350 g Na-Alginat Pulver, 145 mikrokristalline Cellulose und 5 g Zitronensäure dazu gemischt. Die Emulsion beschrieben in b) wird als Bindemittel im Rotoagglomerationsprozess mit einer Sprütrate von ca. 90 g/min gesprüht.

Der Rotor wird bei 1700-1800 UPM, die Zuluft auf 42 m³ / Stunde und die Temperatur der Luft auf 30 °C eingestellt.

Unter diesen Bedingungen können Muco-Adhesive Kerne zwischen 250 und 600 µm mit einer Ausbeute bis zu 80 % produziert werden.

Eine therapeutische Dosierung von 240 µg ist in 0,5 g Pelletkernen enthalten.

d) Herstellung von überzogenen Pellets

Die Pelletkerne aus c) werden mittels gängiger Wirbelschichtverfahren mit EUDRAGIT® FS 30D überzogen. Der Polymerauftrag beträgt 40 Gew.-% bezogen auf das Kerngewicht. Die Dispersion/Suspension zum Überziehen besteht aus:

| | |
|---------------------|---------|
| EUDRAGIT® FS 30 D | 44,65 % |
| Triethylcitrat | 0,67 % |
| Polysorbat 80 | 0,26 % |
| Glycerinmonostearat | 0,67 % |
| Wasser | 53,75 % |

Die somit erhaltenen Pellets können in einer Tablette mit üblichen pharmazeutischen Verfahren und Hilfsstoffen verpresst oder in Kapseln gefüllt werden.

2. Beispiel: Ausführung einer Formulierung für schwerlösliche Peptide

(Cetorelix acetat; Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 mindestens 1000 Teile Wasser für 1 Teil Wirkstoff; entspr. 1 g/l).

a) Vorbereitung der lipophilen Phase

13 g Imwitor 312 (Schmelztemperatur 55 – 60°C) werden mit 4 g Poloxamer 407 (Lutrol F127, Schmelztemperatur 50-55 °C) bei 65°C im Wasserbad geschmolzen. Anschließend werden 1 g Caprylsäure, 1 g Na-Caprylat und 1 g Tocopherolacetat unter Rühren zugesetzt. Die resultierende lipophile Matrix hat somit eine Schmelztemperatur von 40-48 °C und eine aus den einzelnen Komponenten errechnete Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 mindestens 700 Teile Wasser für 1 Teil lipophile Matrix (entspr. 1,5 g/l). Nach Abkühlen der Lösung auf 45°C werden 3,0 g Cetorelix acetat unter schnellem Rühren in die lipophile Phase eingerührt und abgekühlt.

b) Herstellung einer Emulsion

Die erhaltene Dispersion aus a) wird mit dem Ultraturrax (20000 U/min) mit der Chitosan citrat Dispersion aus b) unter weiterer Abkühlung mit dem Eisbad bis auf 10°C mind. 10 min dispergiert. Der Emulgier-Prozess kann beendet werden, wenn keine lipophile Tröpfchen nach mikroskopische Untersuchung größer als 50-60 µm zu erkennen sind.

c) Herstellung von mucoadhaesiven Kernen

20 g Chitosan werden in 1000 g Wasser dispergiert und anschließend unter sehr schnellem Rühren 20 g Citronensäure. In die erhaltene klare gelbliche viskose Lösung werden unter schnellem Rühren 2 g Na-Dodecanat zugesetzt und 1h weitergerührt.

Die Emulsion aus b) wird mit dem GPCG1 (Glatt) mit einer Sprührate von 10 – 12 g/min/kg auf 250 g Neutral-Pellets 400 – 600 µm bei einer Zulufttemperatur von 30°C und aufgesprüht. Die Zuluft wird hierbei auf 45 – 50m³/h eingestellt. Die Ausbeute liegt hierbei bei 90%.

d) Herstellung von überzogenen Pellets

Die so erhaltenen Pellets werden mittels gängiger Wirbelschichtverfahren mit EUDRAGIT® L12.5 überzogen. Der Polymerauftrag beträgt 40 Gew.-% bezogen auf das Kerngewicht. Die Suspension zum Überziehen besteht aus:

| | |
|-----------------|-------|
| EUDRAGIT® L12.5 | 53,3% |
| Triethylcitrat | 1,33% |
| Isopropanol | 38,3% |
| Talkum | 2,0 % |
| Wasser | 5,0% |

Die somit erhaltenen Pellets können in einer Tablette mit üblichen pharmazeutischen Verfahren und Hilfsstoffen verpresst oder in Kapseln gefüllt werden.

3. Beispiel: Ausführung einer Formulierung für ein schwerlösliches Protein

(beta-Interferon human; Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 mindestens 600 Teile Wasser für 1 Teil Wirkstoff; entspr. 2 g/l)

a) Vorbereitung der lipophilen Phase

400 g Imwitor 312 (Schmelztemperatur 55 – 60°C) und 200 g Dynasan 114 (Schmelztemperatur 55 – 58°C) werden mit 30 g Tocopherolacetat bei 65°C geschmolzen und in einen Granulator (Bohle) gegeben. Dazu werden 20 g Na-Caprylat unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird auf 45 °C abgekühlt und darin 100 mg Interferon-beta gelöst. Die resultierende lipophile Matrix hat somit eine Schmelztemperatur von 39-46 °C und eine aus den einzelnen Komponenten errechnete Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 mindestens 840 Teilen Wasser für 1 Teil lipophile Matrix. Die lipophile Matrix wird unter Kühlung auf eine Teilchengröße unter 50 µm gemahlen.

b) Herstellung einer Pufferlösung

1 g Na-Citrat und 1 g Citronensäure werden in 500 g Wasser gelöst. Unter schnellem Rühren werden 0,5 g Na-Cholat und 100 mg Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor zugegeben.

c) Granulation

Die gemahlene wirkstoffhaltige lipophile Matrix aus a) wird in einem Granulator mit 1500 g Blanose 7LF gemischt. Anschließend wird mit der wäßrigen Pufferlösung aus b) granuliert, so dass 0,2 bis 0,5 mm große Partikel entstehen, die auf einem Spheronizer ausgerundet werden. Die erhaltenen feuchten Kerne werden bei 30 bis 25 °C in einem Wirbelschichttrockner milde getrocknet.

d) Herstellung von überzogenen Pellets

Die so Kerne aus c) werden mittels gängiger Wirbelschichtverfahren mit EUDRAGIT® FS 30D überzogen. Der Polymerauftrag beträgt 40 Gew.-% bezogen auf das Kerngewicht. Die Dispersion/Suspension zum Überziehen besteht aus:

| | |
|---------------------|---------|
| EUDRAGIT® FS 30 D | 44,65 % |
| Triethylcitrat | 0,67 % |
| Polysorbat 80 | 0,26 % |
| Glycerinmonostearat | 0,67 % |
| Wasser | 53,75 % |

Die somit erhaltenen Pellets können zu einer Tablette mit üblichen pharmazeutischen Verfahren und Hilfsstoffen verpresst oder in Kapseln gefüllt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Orale multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Bereich von 50 bis 2500 µm, die im wesentlichen aufgebaut sind aus
 - a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist, wobei die Matrix optional weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten kann,
 - b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymeren oder Copolymeren, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern formuliert sein kann,

dadurch gekennzeichnet, daß

die multipartikuläre Arzneiform so formuliert ist, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden, der äußere Überzug durch die Wahl des anionischen Polymeren oder Copolymeren bzw. seiner Formulierung mit Hilfsstoffen und seiner Schichtdicke so eingestellt ist, daß sich dieser in pH-Bereichen von 4,0 bis 8,0 im Darm innerhalb 15 bis 60 min auflöst, so daß die wirkstoffhaltige, mucoadhaesive Matrix-Schicht frei wird, an die Darmmucosa binden und dort den Wirkstoff freisetzen kann, wobei das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung so gewählt ist, daß es in einem Bereich $\pm 0,5$ pH-Einheiten bezogen auf den pH-Wert, bei dem sich der äußere

Überzug aufzulösen beginnt, eine mucoadhaesive Wirkung von $\eta_b = 150$ bis 1000 mPa's und eine Wasseraufnahme von 10 bis 750 % in 15 min aufweist und der Wirkstoffanteil der Matrixschicht maximal 40 Gew.-% des Gehaltes am Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung beträgt.

2. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere verfilmte Überzug Celluloseglycolat (Duodcell®), Celluloseacetatphtalat (CAP, Cellulosi acetas, PhEur, Celluloseacetate-phtalate, NF, Aquateric®), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimeliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPMCP, HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS -LF, -MF, -HF), Polyvinylacetatphtalat (PVAP, Sureteric®), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc. Kollidon® VA64), Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat® VAC) und/oder Shelllack ist.
3. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere verfilmte Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymeren mit einem Gehalt an Monomeren mit anionischen Gruppen von 5 bis 60 Gew.-% besteht.
4. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke des äußeren Überzuges im Bereich von 20 bis 200 μm liegt.

5. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 , dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix eine C₆- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer enthält.
6. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan, ein (Meth)acrylatcopolymer, bestehend aus 20 – 40 Gew.-% Methylmethacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methacrylsäure und/oder eine Cellulose, insbesondere Na-Carboxymethylcellulose, eine vernetzte und/oder unvernetzte Polyacrylsäure, ein Lektin, ein Na-Alginat, und/oder ein Pektin ist.
7. Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix als Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung ein Chitosan enthält, das zusammen mit einer Säure oder einem Puffersystem eingesetzt wird, die bzw. das sich in der Matrix oder in oder auf einem Kern, auf dem die Matrix aufgetragen wird, befindet.
8. Arzneiform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Matrix-Schicht Chitosan enthält und mittels einer Säure oder einem Puffersystem auf pH 5,0 bis 5,5 eingestellt wird und mit einem äußeren verfilmten Überzug kombiniert wird, der sich im Bereich von pH 6,0 bis 8,0 auflösen beginnt.

9. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von kleiner 3.000 ist.
10. Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Cetrorelix, Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthhormone-Secretagogue, Micafungin, Nafarelin, Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Ormide, Oxytocin, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Tnyrotropin oder Vasopressin ist.
11. Arzneiform nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht zusätzlich Matrix eine C_6 - bis C_{20} -Fettsäure und/oder einen C_6 - bis C_{20} -Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin enthält.
12. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, daß der Wirkstoff einen Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 3.000 bis 10.000 ist.
13. Arzneiform nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Calcitonin, Corticotropin, Endorphine, Epithelial growth factor, Glucagon, Insulin, Novolin, Parathyroid Hormon, Relaxin, Pro-Somatostatin oder Salmon Secretin ist.

14. Arzneiform nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht einen C₆- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor enthält.
15. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff einen Protein oder Peptid mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von mehr als 10.000 ist.
16. Arzneiform nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Interferon (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Somatotropin, Erythropoietin, Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), Relaxin, Endorphin, Dornase alpha, Folikel stimulierendes Hormon (FSH), Human Chorion Gonadotropin (HCG), Human Growth Hormone Release factor (hGRF), Luteinisierendes Hormon (LH) oder Epidermal Growth Factor ist.
17. Arzneiform nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix-Schicht eine C₆- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten und/oder ein Lipid und/oder ein Phospholipid und/oder ein lipidlösliches Vitamin und/oder einen Proteaseinhibitor und/oder einen Penetrationsförderer enthält.
18. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der wirkstoffhaltigen Matrix-Schicht und der äußeren verfilmten Überzugsschicht eine Trennschicht aufgebracht ist.

19. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, indem man

- a) eine innere Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist, und ein Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe mittels Sprühauftrag auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern herstellt und anschließend
- b) einen äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymer oder Copolymer, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann, mittels Sprühauftrag aufbringt, so daß wirkstoffhaltige, umhüllte Pellets erhalten werden, und man
- c) die erhaltenen Pellets mittels pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe und in an sich bekannter Weise zu einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften verarbeitet, die so formuliert sind, daß die enthaltenen Pellets im pH-Bereich des Magens freigesetzt werden.

20. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in eine lipophile Matrix eingebettet ist, die einen Schmelzpunkt oberhalb von 37 °C aufweist, und die wirkstoffhaltige lipophile Matrix in die Matrix aus dem Polymeren mit mucoadhaesiver Wirkung eingebettet ist.
21. Arzneiform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Wirkstoff und die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, sich in ihrer Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 und nicht mehr als +/- 50 % unterscheiden und/oder in ihrem Verteilungskoeffizienten nach Anhang V zu RL 67/548/EWG, A.8, nach nicht mehr als +/- 60 % unterscheiden und/oder in ihrem HLB-Wert gemessen nach Marszall nicht mehr als +/- 80 % unterscheiden.
22. Arzneiform nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff enthalten ist, der eine Löslichkeit in Wasser nach DAB 10 von mindestens 30 Volumenteilen Wasser für einen Gewichtsteil Wirkstoff aufweist.
23. Arzneiform nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe der Peptidantibiotika, Immunsuppressiva, LHRH-Antagonisten, Immunomodulatoren ausgewählt ist.

24. Arzneiform nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Abarelix, Angiotensin II, Anidulafungin, Antide, Argipressin, Azalin und Azalin B, Bombesin-Antagonist, Bradykinin, Buserelin, Calcitonin, Cetrorelix, Ciclosporin, Ciclosporin A, Desmopressin, Detirelix, Erythropoietin, Enkephaline (Leu-, Met-) Ganirelix, Gonadorelin, Goserelin, Growthhormone-Secretagogue, Insulin, Interferon (alpha, beta, gamma), Interleukine (IL1, IL2), Micafungin, Nafarelin, Leuprolide, Leuprorelin, Octreotid, Orntide, Oxytocin, Parathyroid Hormon, Ramorelix, Sekretin, Somatotropin, Terlipressin, Tetracosactid, Teverelix, Triptorelin, Thyroliberin, Thyrotropin Tumornekrosefaktor (TNF alpha, beta), oder Vasopressin ist.

25. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, und das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung entweder die gleiche ionische Eigenschaft aufweisen oder dass im Falle entgegengesetzter ionischer Eigenschaften, das Polymer mit mucoadhaesiver Wirkung zu mindestens 50 % in neutralisierter Form vorliegt.

26. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 25 , dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Matrix zu 80 bis 100 Gew.-% aus einer Substanz mit einem HLB-Wert von 0 bis 15 oder einer Mischung von Substanzen mit einem gemittelten HLB-Wert von 0 bis 15 besteht und 0 bis 20 Gew.-% an pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Stabilisatoren, Verdickungsmittel oder Adsorbentien, enthalten kann.

27. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz oder die Substanzen, die die lipophile Matrix bilden, zu der Gruppe der Öle, Fette, Mono-, Di- oder Triglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, insbesondere C₆- bis C₂₀-Fettsäure und/oder einen C₆- bis C₂₀-Alkohol einschließlich deren Salze, Ether-, Ester- oder Amid-Derivaten, Phospholipide, Lecithine, Emulgatoren, Lipide, lipidlösliches Vitamine oder Tenside gehören.

28. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Matrix eine der folgenden Lipidpräparationen enthält: (Imwitor 308) Glycerylmonocaprylate mit einem Monoesteranteil >80 %, (Imwitor 312) Glycerylmonolaurate mit einem Monoesteranteil > 90 %, (Imwitor 491) Glycerolmonosterate (C₁₆ + C₁₈) mit einem Monoesteranteil >90 %, (Imwitor 900 P) Glycerolmonosterat mit einem Monoesteranteil von 40 - 55% und einem C₁₈-Gehalt von 40 - 60%, (Imwitor 900 K) Glycerolmonosterat, mit einem Monoesteranteil von 40 – 55 % und einem C₁₈-Gehalt von 60 -80 %, (Imwitor 742) Mittelkettige C₈ und C₁₀ Glyceride mit einem Monoesteranteil von 45 – 55 %, (Imwitor 928) Partielle Glyceride gesättigter pflanzlicher C₁₀-C₁₈Fettsäuren mit einem Hauptanteil an C₁₂, und mit einem Monoesteranteil von 34-36%, C₈ and C₁₀-Glyceride, NaCaprylat oder NaCapriat.

29. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 28 ,
dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zu mindestens 10 % in der lipophilen Matrix löslich ist.

30. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der wirkstoffhaltigen lipophilen Matrix an der inneren Matrix-Schicht a) 5 bis 50 Gew.-% beträgt.

31. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 30, mit den Schritten

- a) Erzeugen der wirkstoffhaltigen lipophilen Matrix durch Suspendieren und/oder Lösen des Wirkstoffs mit der oder den Substanzen, die die lipophile Matrix bilden und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen durch intensives Mischen oder Schmelzen der Inhaltsstoffe
- b) Erzeugen von Präpellets (Pelletkerne) mittels Sprühauftrag des mucoadhaesiven Polymers in Mischung mit der wirkstoffhaltigen lipophilen Matrix auf einen Kern oder durch Rotagglomeration, Ausfällen oder Sprühverfahren ohne einen Kern,
- c) Erzeugen von Pellets durch Sprühauftrag eines Überzuges des anionischen Polymers oder Copolymers, das optional Beimengungen pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe, insbesondere Weichmachern und Trennmittel, enthalten kann, aus einer Dispersion oder organischer Lösung auf die Präpellets aus Schritt b),
- d) Herstellung einer multipartikulären Arzneiform, durch Verfüllen oder Einarbeiten der Pellets aus Schritt c) in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls unter Verwendung pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe, insbesondere durch Verarbeitung zu pellethaltigen Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften.

32. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte a) und b) wie folgt ausgeführt werden

- a) Erzeugen der inneren Matrix-Schicht durch Herstellen Emulsion, Dispersion oder Lösung des Wirkstoffs mit der oder den Substanzen für die lipophilen Matrix, und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen durch intensives Mischen der Inhaltsstoffe in Wasser und Erzeugung einer Öl in Wasser-Präparation mit einer mittleren Teilchengröße von nicht mehr als 60 µm,
- b) Erzeugen von Präpellets mittels Sprühauftrag der Öl in Wasser-Präparation aus Schritt a) auf das mucoadhaesive Polymer, das gegebenenfalls Beimengungen weiterer pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe enthalten kann, wobei die Inhaltsstoffe in Form eines mikronisierten Pulvers vorliegen, durch Rotoagglomeration Extrusion oder Granulation.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Januar 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/007139 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/26**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/007882**

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2004 (15.07.2004)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
103 32 160.8 15. Juli 2003 (15.07.2003) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **RÖHM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LIZIO, Rosario**
[IT/DE]; Rossbergweg 7L, 64380 Rossdorf (DE). **PE-
TEREIT, Hans-Ulrich** [DE/DE]; Händelstrasse 40,
64291 Darmstadt (DE). **ROTH, Erna** [DE/DE]; Eber-
städter Kirchstrasse 5, 64297 Darmstadt (DE). **DE
ANDRES, Inés** [ES/BE]; Rue de Medaets 63, B-1150
Woluwe St. Pierre (BE). **DAMM, Michael** [DE/DE];
Dieburger Strasse 106, 63322 Rödermark (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. Mai 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTIPARTICLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM CONTAINING A MUCOADHESIVELY FORMULATED
PEPTIDE OR PROTEIN ACTIVE SUBSTANCES METHOD FOR PRODUCING SAID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

(54) Bezeichnung: MULTIPARTIKULÄRE ARZNEIFORM, ENTHALTEND MUCOADHÄSIV FORMULIERTE PEPTID-
ODER PROTEIN-WIRKSTOFFE, SOWIE EIN VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER ARZNEIFORM

(57) Abstract: The invention relates to an oral, multiparticle pharmaceutical dosage form containing pellets, the size of which ranges
from 50 to 2500 µm and which essentially consist of: a) an inner matrix layer containing an active substance which is a peptide or
a protein, including the derivatives or conjugates thereof, and which is embedded in a matrix consisting of a polymer with mu-
coadhesive effect, and b) an outer film coating essentially consisting of an anionic polymer or copolymer, which can be optionally
formulated with pharmaceutically conventional adjuvants, more particularly softening agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine orale, multipartikuläre Arzneiform, enthaltend Pellets mit einer Größe im Be-
reich von 50 bis 2500 µm, die im wesentlichen aufgebaut sind aus a) einer inneren Matrix-Schicht, enthaltend einen Wirkstoff, der ein
Peptid oder ein Protein einschließlich deren Derivate oder Konjugate ist und in eine Matrix aus einem Polymeren mit mucoadhesi-
ver Wirkung eingebettet ist, und b) einem äußeren verfilmten Überzug, bestehend im wesentlichen aus einem anionischen Polymer
oder Copolymer, das optional mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, insbesondere Weichmachern, formuliert sein kann.

WO 2005/007139 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/007882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-------------------------|
| X | WO 95/18602 A (ALKERMES INC ; DIBIASE MARY (US); BERNSTEIN HOWARD (US)) 13 July 1995 (1995-07-13) page 6, paragraph 1 | 1-6, 9-25, 30, 31 |
| A | examples 1,2 | 20-32 |
| X | TRENTROG TIMM ET AL: "Enteric coated insulin pellets: Development, drug release and in vivo evaluation" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 4, no. 6, 1996, pages 323-329, XP002314437 ISSN: 0928-0987 page 323, right-hand column, last paragraph - page 324, paragraph 1 page 324, right-hand column, paragraph 2 - page 325, paragraph 1 | 1,2,4-6, 9-19 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2005

Date of mailing of the international search report

23/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/007882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|----------------------------|
| X | US 6 468 959 B1 (FREIDENREICH JURGEN ET AL) 22 October 2002 (2002-10-22) column 2, line 65 - column 3, line 57 claims 1,7 example 1 | 1 |
| X | WO 93/13753 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 22 July 1993 (1993-07-22) page 3, paragraph 3 page 17, paragraph 2 example 1 | 1-5,9-19 |
| X | EP 1 203 590 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 8 May 2002 (2002-05-08) paragraph '0025! - paragraph '0029! examples 1,6,7 figure 11a | 1-9,12, 13,15, 18,19 |
| A | TAKEUCHI H ET AL: "ENTERAL ABSORPTION OF INSULIN IN RATS FROM MUCOADHESIVE CHITOSAN- COATED LIPOSOMES" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 13, no. 6, June 1996 (1996-06), pages 896-901, XP002055070 ISSN: 0724-8741 abstract page 896, right-hand column, paragraph 2 - page 897, left-hand column, line 14 | |
| A | DORKOOSH F A ET AL: "Peroral drug delivery systems for peptides and proteins" S.T.P. PHARMA SCIENCES 2002 FRANCE, vol. 12, no. 4, 2002, pages 213-221, XP008041739 ISSN: 1157-1489 page 216, left-hand column, paragraph 4 abstract | |
| A | BERNKOP-SCHNURCH A: "The use of multifunctional polymers for non-invasive peptide and protein application" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2000 UNITED KINGDOM, vol. 10, no. 9, 2000, pages 1357-1366, XP002314439 ISSN: 1354-3776 page 1362, left-hand column, last paragraph - right-hand column, last paragraph | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/007882

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|--|--|
| WO 9518602 | A | 13-07-1995 | AU 1677095 A WO 9518602 A1 | 01-08-1995 13-07-1995 |
| US 6468959 | B1 | 22-10-2002 | DE 4140186 A1 AT 134875 T AU 671964 B2 AU 3080192 A CA 2125284 A1 WO 9310767 A1 DE 59205625 D1 DK 615444 T3 EP 0615444 A1 ES 2085656 T3 GR 3019608 T3 US 5614219 A | 09-06-1993 15-03-1996 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 08-07-1996 21-09-1994 01-06-1996 31-07-1996 25-03-1997 |
| WO 9313753 | A | 22-07-1993 | DE 4201179 A1 AT 156350 T AT 151631 T AT 142484 T AT 181666 T AU 3343093 A AU 679905 B2 AU 3343193 A AU 679906 B2 AU 3343293 A CA 2128242 A1 CA 2128244 A1 WO 9313753 A1 WO 9313754 A1 WO 9313757 A1 DE 59303759 D1 DE 59306197 D1 DE 59307073 D1 DE 59309678 D1 DK 621775 T3 DK 620727 T3 DK 621777 T3 DK 701815 T3 EP 0621775 A1 EP 0620727 A1 EP 0621777 A1 EP 0701815 A1 ES 2108258 T3 ES 2102637 T3 ES 2092808 T3 ES 2133633 T3 GR 3021223 T3 GR 3024062 T3 GR 3024529 T3 GR 3030675 T3 JP 7502735 T JP 7502736 T US 5876754 A US 5578307 A US 6103269 A US 5405616 A US 5401502 A | 22-07-1993 15-08-1997 15-05-1997 15-09-1996 15-07-1999 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 17-10-1996 22-05-1997 11-09-1997 05-08-1999 06-10-1997 26-05-1997 21-10-1996 07-02-2000 02-11-1994 26-10-1994 02-11-1994 20-03-1996 16-12-1997 01-08-1997 01-12-1996 16-09-1999 31-01-1997 31-10-1997 31-12-1997 30-11-1999 23-03-1995 23-03-1995 02-03-1999 26-11-1996 15-08-2000 11-04-1995 28-03-1995 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/007882

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1203590 | A | 08-05-2002 | AU 778049 B2 | 11-11-2004 |
| | | | AU 6472300 A | 05-03-2001 |
| | | | CA 2378265 A1 | 15-02-2001 |
| | | | EP 1203590 A1 | 08-05-2002 |
| | | | CN 1377281 T | 30-10-2002 |
| | | | WO 0110467 A1 | 15-02-2001 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007882

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|-------------------------|
| X | WO 95/18602 A (ALKERMES INC ; DIBIASE MARY (US); BERNSTEIN HOWARD (US)) 13. Juli 1995 (1995-07-13) Seite 6, Absatz 1 | 1-6, 9-25, 30, 31 |
| A | Beispiele 1,2 | 20-32 |
| X | TRENKTROG TIMM ET AL: "Enteric coated insulin pellets: Development, drug release and in vivo evaluation" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Bd. 4, Nr. 6, 1996, Seiten 323-329, XP002314437 ISSN: 0928-0987 Seite 323, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 324, Absatz 1 Seite 324, rechte Spalte, Absatz 2 - Seite 325, Absatz 1 | 1,2,4-6, 9-19 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

VON EGELKRAUT, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|----------------------------|
| X | US 6 468 959 B1 (FREIDENREICH JURGEN ET AL) 22. Oktober 2002 (2002-10-22) Spalte 2, Zeile 65 - Spalte 3, Zeile 57 Ansprüche 1,7 Beispiel 1 | 1 |
| X | WO 93/13753 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 22. Juli 1993 (1993-07-22) Seite 3, Absatz 3 Seite 17, Absatz 2 Beispiel 1 | 1-5,9-19 |
| X | EP 1 203 590 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 8. Mai 2002 (2002-05-08) Absatz '0025! - Absatz '0029! Beispiele 1,6,7 Abbildung 11a | 1-9,12, 13,15, 18,19 |
| A | TAKEUCHI H ET AL: "ENTERAL ABSORPTION OF INSULIN IN RATS FROM MUCOADHESIVE CHITOSAN- COATED LIPOSOMES" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, Bd. 13, Nr. 6, Juni 1996 (1996-06), Seiten 896-901, XP002055070 ISSN: 0724-8741 Zusammenfassung Seite 896, rechte Spalte, Absatz 2 - Seite 897, linke Spalte, Zeile 14 | |
| A | DORKOOSH F A ET AL: "Peroral drug delivery systems for peptides and proteins" S.T.P. PHARMA SCIENCES 2002 FRANCE, Bd. 12, Nr. 4, 2002, Seiten 213-221, XP008041739 ISSN: 1157-1489 Seite 216, linke Spalte, Absatz 4 Zusammenfassung | |
| A | BERNKOP-SCHNURCH A: "The use of multifunctional polymers for non-invasive peptide and protein application" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2000 UNITED KINGDOM, Bd. 10, Nr. 9, 2000, Seiten 1357-1366, XP002314439 ISSN: 1354-3776 Seite 1362, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, letzter Absatz | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007882

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|--|--|
| WO 9518602 A | 13-07-1995 | AU 1677095 A WO 9518602 A1 | 01-08-1995 13-07-1995 |
| US 6468959 B1 | 22-10-2002 | DE 4140186 A1 AT 134875 T AU 671964 B2 AU 3080192 A CA 2125284 A1 WO 9310767 A1 DE 59205625 D1 DK 615444 T3 EP 0615444 A1 ES 2085656 T3 GR 3019608 T3 US 5614219 A | 09-06-1993 15-03-1996 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 08-07-1996 21-09-1994 01-06-1996 31-07-1996 25-03-1997 |
| WO 9313753 A | 22-07-1993 | DE 4201179 A1 AT 156350 T AT 151631 T AT 142484 T AT 181666 T AU 3343093 A AU 679905 B2 AU 3343193 A AU 679906 B2 AU 3343293 A CA 2128242 A1 CA 2128244 A1 WO 9313753 A1 WO 9313754 A1 WO 9313757 A1 DE 59303759 D1 DE 59306197 D1 DE 59307073 D1 DE 59309678 D1 DK 621775 T3 DK 620727 T3 DK 621777 T3 DK 701815 T3 EP 0621775 A1 EP 0620727 A1 EP 0621777 A1 EP 0701815 A1 ES 2108258 T3 ES 2102637 T3 ES 2092808 T3 ES 2133633 T3 GR 3021223 T3 GR 3024062 T3 GR 3024529 T3 GR 3030675 T3 JP 7502735 T JP 7502736 T US 5876754 A US 5578307 A US 6103269 A US 5405616 A US 5401502 A | 22-07-1993 15-08-1997 15-05-1997 15-09-1996 15-07-1999 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 17-07-1997 03-08-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 22-07-1993 17-10-1996 22-05-1997 11-09-1997 05-08-1999 06-10-1997 26-05-1997 21-10-1996 07-02-2000 02-11-1994 26-10-1994 02-11-1994 20-03-1996 16-12-1997 01-08-1997 01-12-1996 16-09-1999 31-01-1997 31-10-1997 31-12-1997 30-11-1999 23-03-1995 23-03-1995 02-03-1999 26-11-1996 15-08-2000 11-04-1995 28-03-1995 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007882

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| EP 1203590 | A | 08-05-2002 | AU | 778049 B2 | 11-11-2004 |
| | | | AU | 6472300 A | 05-03-2001 |
| | | | CA | 2378265 A1 | 15-02-2001 |
| | | | EP | 1203590 A1 | 08-05-2002 |
| | | | CN | 1377281 T | 30-10-2002 |
| | | | WO | 0110467 A1 | 15-02-2001 |
| <hr/> | | | | | |